

Aus dem Pharmakologischen Institut der Akademie
für Medizinische Forschung und Fortbildung
der Justus Liebig-Hochschule in Gießen
Direktor: Prof. Dr. F. Hildebrandt

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY
2395 SACRAMENTO ST.
SAN FRANCISCO 15, CALIF.

**Vergleichende experimentelle Untersuchungen
über die diuretische, erregende und toxische
Wirkung eines Theophyllin-Benzedrin- und eines
Theophyllin-Cholin-Präparates**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktor-Grades
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Hochschule zu Gießen

vorgelegt von
Antonius Wels
Tierarzt aus Kotten O. L.

Gießen 1954

Aus dem Pharmakologischen Institut der Akademie
für Medizinische Forschung und Fortbildung
der Justus Liebig-Hochschule in Gießen
Direktor: Prof. Dr. F. Hildebrandt

Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die diuretische, erregende und toxische Wirkung eines Theophyllin-Benzedrin- und eines Theophyllin-Cholin-Präparates

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktor-Grades
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Hochschule zu Gießen

vorgelegt von
Antonius Wels
Tierarzt aus Kotten O. L.

Gießen 1954

Mit Genehmigung der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Hochschule in Gießen

Dekan: Professor Dr. H. Keller

Berichterstatter: Professor Dr. F. Hildebrandt

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Mai 1954

U N I - Druck, München 13, Amalienstr. 85

Meinen Eltern in
tiefer Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Erster Teil: Diuresewirkung.	1
A. Einführung und Aufgabestellung.	1
B. Durchführung der Versuche.	5
I. Versuchsanordnung.	5
II. Auswertung der Versuche	10
C. Besprechung der Ergebnisse.	56
D. Zusammenfassung.	58
Zweiter Teil: Sedative und stimulierende Wirkung.	59
A. Einführung und Aufgabestellung	59
B. Durchführung der Versuche.	60
I. Versuchsanordnung.	60
II. Auswertung der Versuche.	62
C. Besprechung der Ergebnisse.	69
D. Zusammenfassung.	73
Dritter Teil: Toxische Wirkung.	75
A. Untersuchung nach Literaturangaben und Aufgabestellung.	75
B. Durchführung der Versuche.	77
I. Versuchsanordnung.	77
II. Auswertung der Versuche.	77
C. Besprechung der Ergebnisse.	78
D. Zusammenfassung.	79
Schlusswort:	79
Literaturverzeichnis:	80

I. Teil: DIURESEWIRKUNG.

A. Einführung und Aufgabestellung.

Neben Darm, Lunge und Haut sind die Nieren das wichtigste Exkretionsorgan des Körpers. Die konstante Zusammensetzung des Blutes und damit der ganzen Körperflüssigkeit - Isotonie, Isoionie und Isohydrie - wird durch die Nieren bewirkt. Überschüssiges Wasser, Salze und organische Verbindungen, darunter vor allem die stickstoffhaltigen Endprodukte des Eiweißstoffwechsels, werden durch sie dem Blute entzogen und ausgeschieden.

"Nach den heute herrschenden Anschauungen wird in den Glomeruli durch Ultrafiltration ein eiweißfreies Filtrat abgepreßt, das außer Eiweiß alle übrigen Blutplasmabestandteile gelöst enthält. Auf dem Weg durch die Tubuli wird Wasser, Traubenzucker und Kochsalz zurückresorbiert. Die Rückresorption erfolgt dabei bis zu einem gewissen "Schwellenwert". Körperfremde, zum Teil aber auch körpereigene Endprodukte des Stoffwechsels werden restlos ausgeschieden. Die Tubuli besitzen indessen auch noch sezernierende Funktionen"(1).

Von der Höhe der Nierensekretion hängt die Säuberung des Körpers von harnfähigen Stoffen und das Ausschwemmen von überschüssigem Wasser ab. Daher ist bei den meisten Krankheiten, die mit Oedemen, Retention harnfähiger Stoffe und Blutdrucksteigerung verbunden sind, eine Diuresesteigerung von therapeutischem Interesse.

An der Steuerung der Nierenfunktion sind vegetative Zentren im Zwischenhirn sowie die Hormone des Hypophysenhinterlappens, der Schilddrüse und der Nebennieren beteiligt (1). Die eigentlichen Sekretionsreize gehen den Nieren aber haematogen - teils mechanischer, teils chemischer Art - zu, oder entstehen lokal im Nierenparenchym. Therapeutische Angriffspunkte zur Beeinflussung der Harnsekretion bieten sich reichlich in der Änderung oder im Setzen von haematogenen oder lokalen Reizen.

Als Diuretica wendet man vorwiegend Salze, Quecksilberverbindungen und Purinkörper an. Die Wirkung der Salze ist eine mehrfache. Nach Übertritt in Blutbahn und Tubuli erhöhen sie den osmotischen Druck daselbst. Dadurch entquellen sie vom Blut aus das Gewebe und führen so zu einer funktionellen Hydrämie. In den Harnkanälchen entziehen sie dem Blute Wasser und bewirken die sogen. "Tubulusdiarrhoe", indem sie der Rückresorption osmotischen Widerstand leisten. Die Kaliumsalze setzen außerdem das Wasserbindungsvermögen des Gewebes herab. Quecksilberverbindungen reizen vorwiegend das Nierenparenchym und

führen so zu verstärkter Sekretion. Salze und Quecksilberpräparate dürfen wegen ihrer Gefahren nur bei gesunden Nieren angewandt werden (1).

Die folgenden Versuche hatten die Aufgabe, an einem von dem Chemiewerk Homburg, Frankfurt/Main hergestellten Theophyllin-Benzedrin- (Hbg. 55) und einem Theophyllin-Cholin-Präparat (Hbg. 53) die diuretische Wirkung mit Benzedrinsulfat und Oxyäthyltheophyllin (OT) zu vergleichen.

Die diuretische Wirkung der Purinkörper beruht in erster Linie auf einer Reizung der sezernierenden Elemente der Niere; doch ist diese nie so stark, daß sie zu einer Nierenschädigung mit Eiweißausscheidung führen würde (1). Günstige Herzwirkung durch Erweitern der Koronargefäße, Mehrdurchblutung der Niere mit besserer Bedingung für die Ultrafiltration, Alarmierung einer größeren Anzahl Glomeruli, die normalerweise vikariierend arbeiten, herabgesetztes Wasserbindungsvermögen des Gewebes sowie Hemmung der Rückresorption in den Harnkanälchen (2) sind die weiteren diuretischen Effekte der Purinderivate.

Coffein, Theobromin und Theophyllin sind die wichtigsten Purinsubstanzen. Sie sind methylierte Xanthine. Theophyllin wirkt dabei am stärksten diuretisch (3). Nach Angaben von O e l k e r s (4) verdoppelt sich etwa die Diuresewirkung von Theophyllin in Form der Verbindung mit Diäthanolamin (Deriphyllin) oder mit Äthylendiamin (Euphyllin, Novophyllin). Auch das Oxyäthyltheophyllin (Cordalin) hat in vergleichenden Versuchen (5) eine dem Deriphyllin etwa gleich gute Wirkung gezeigt.

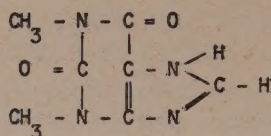
Benzedrin gehört zu den Phenylderivaten und ist das β -Phenylisopropylamin. Neben einer sympathicomimetischen steht bei ihm eine stark zentral erregende Wirkung mit einer euphorischen Komponente im Vordergrund. Schlaf und das Gefühl der Ermüdung werden durch Benzedrin vertrieben (1). H a u s c h i l d (6) stellte bei Versuchen mit Pervitin fest, daß es außer der starken zentralen Erregung peripher den Blutdruck steigert, die Diurese fördert und ein wirksames Weckmittel ist (nach M ö l l e r (2) wirkt Pervitin - als Phenylmethyaminopropan ebenfalls ein Phenylderivat - genau wie Benzedrin). Auch das Herzminutenvolumen wird wesentlich gesteigert (2). M a t t h e s und G r o s s (7) fanden bei Versuchen mit Benzedrin am Menschen, daß dieses nach intravenöser Injektion eine bis zu vielen Stunden anhaltende Blutdruck-erhöhung bewirkt. R e i s e r (8) erklärt die von ihm beobachtete Benzedrinwirkung auf den Dünndarm - plötzliches Stillstehen der Peristaltik, das ebenso plötzlich wieder verschwindet - als eine Hemmung, die durch die bei Benzedringaben verursachte Überfunktion des zentralen Nervensystems herbei-

geführt wird. Ferner stellten K i e s i g und O r z e c h o w s k i (9) bei Untersuchungen über das Beeinflussen der Schmerzempfindlichkeit durch Sympathicomimetica fest, daß Benzodrin sowohl den künstlich gesetzten Zahnschmerz beim Hund als auch den durch eine Klemme am Schwanz der weißen Maus verursachten Schmerz deutlich herabsetzt.

Cholin ist das Trimethyl-oxäthylammoniumhydroxyd. Es erregt die parasymphischen Nervenendigungen. Seine Wirkung ist aber 1000-mal schwächer als die seines Esters Acetylcholin. G o e t h g e n s (10) führte 1870 die ersten experimentellen Untersuchungen mit Cholin durch und stellte fest, daß hohe Dosen die Tiere durch Atemlähmung töteten. A r a i (11) berichtet, daß Cholin deutlich erregend auf Magen- und Darmbewegung wirkt. Ferner beobachtete er bei hohen Dosierungen Unruhe, Atemverlangsamung, Dispnoe, Salivation und Zuckungen der Extremitäten.

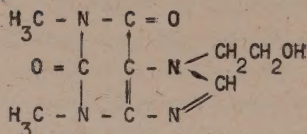
M e z e y und S t a u b (12) fanden, daß Cholin am isolierten Herzkammerstreifen die Herzmuskeltätigkeit hemmt. Z e n g o K a n d a (13) bestätigte die hemmende Wirkung von Cholin auf das isolierte Herz. W e n t und L i s s a k (14) machen das im Herzmuskel frei werdende Cholin verantwortlich für die am isolierten Herzen auftretende Arrhythmie während des anaphylaktischen Schocks. Nach M a t t h e s (15) bewirkt Cholin am Menschen einen rasch vorübergehenden Blutdruckabfall.

Zusammenstellung der Strukturformeln:



Theophyllin

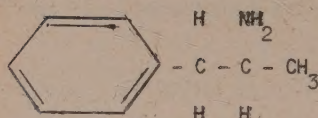
= 1-3-Dimethyl-Xanthin



O.T. (Cordalin)

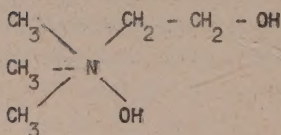
= 7-(β-Oxyäthyl)-theophyllin

Mol. Gew. 224



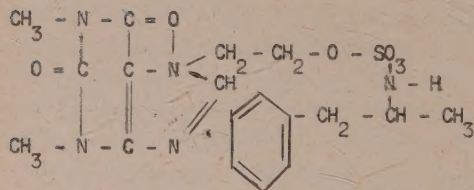
Benzedrin

= β-Phenylisopropylamin



Cholin

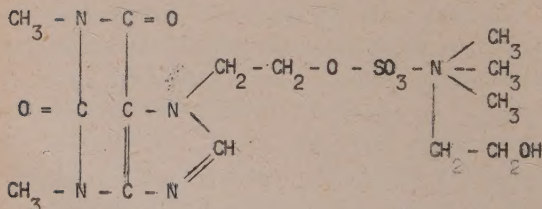
= Trimethyl-oxäthyl-ammoniumhydroxyd



Homburg 55

= Benzedrinsalz des sauren 7-(β-Oxyäthyl)-theophyllin-schwefelsäureesters

Mol. Gew. 439



Homburg 53

= Cholinsalz des sauren 7-(β-Oxyäthyl)-theophyllin-schwefelsäureesters

Mol. Gew. 407

B. Durchführung der Versuche.

I. Versuchsordnung.

Die Diureseversuche wurden in zwei Versuchsreihen durchgeführt, die zeitlich voneinander getrennt waren. Die erste dauerte vom 14. Juni 1952 bis zum 6. August 1952 und die zweite vom 26. Nov. 1952 bis zum 17. Dez. 1952.

Ausgeführt wurden die Versuche nach den Angaben von B u r n und D e l e o n a r d i (16) mit den Änderungen nach H e r r e (17). Als Versuchstiere dienten anstelle von Ratten männliche junge und gesunde Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von 311 g. Die Tiere erhielten in der Jahreszeit entsprechendes Futter. Während der ersten Versuchsreihe war die Nahrung der Versuchstiere qualitativ und dem Feuchtigkeitsgehalt nach sehr wechselhaft, da es wegen einer sommerlichen Trockenperiode an einem guten, in genügender Menge vorhandenen Grünfutter mangelte. So erhielten die Tiere saftiges Gras, mit Heu kombiniert saftiges Gras, mäßig saftiges Gras, reifes, ausgedörktes Gras und ausgedörktes Gras mit Trinkwasser. Dagegen bestand das Futter während der zweiten Versuchsreihe gleichmässig aus Runkelrüben und Heu.

Die Unterschiede in der Fütterung beeinflussten das Gewicht der Meerschweinchen recht deutlich. Das Gesamtdurchschnittsgewicht betrug 311 g. In der 1. Versuchsreihe erhöhte sich das Anfangsdurchschnittsgewicht von 308 g bis zur Mitte der Versuchsreihe um 8 g auf 316 g. Von der Mitte bis zum Ende der 1. Versuchsreihe sank das Durchschnittsgewicht von 316 g trotz der bei den jungen Tieren noch vorhandenen Wachstumstendenz aber wieder um 18 g auf 298 g. In der 2. Versuchsreihe nahm das anfängliche Durchschnittsgewicht von 305 g bis zum Ende der Versuchsreihe um 24 g zu und betrug dann 329 g.

	1. Versuchsreihe	2. Versuchsreihe
Anfang	308g	305g
Mitte	316g	-
Ende	298g	329g

Den Gewichtszu- bzw. -abnahmen wurde insofern Rechnung getragen, als die Tiere vor jedem Versuch gewogen wurden und dadurch Fütterungsmenge sowie Dosis des Versuchspräparates nach dem jeweiligen Gewicht für jedes Tier ein-

zeln berechnet werden konnten. Die Fütterung machte sich noch weiterhin bemerkbar. In der 1. Versuchsreihe starben 7 Tiere in den Zeiträumen zwischen den einzelnen Versuchen teils aus nicht erkennbaren Gründen, teils durch die unzureichende Nahrung bedingt. In der 2. Versuchsreihe starb ein Tier an Magenruptur während der Einverleibung von Wasser. Die ausgefallenen Tiere ersetzte man durch möglichst gleich schwere andere Tiere.

Die Raumtemperatur schwankte während der Sommerversuche zwischen 20 und 27°C, betrug aber vorwiegend 22-23°C. Während der Winterversuche wurden gleichmäßig etwa 22°C gemessen. An den Tabellen ist die jeweilige Raumtemperatur vermerkt. Sind 2 Temperaturgrade angegeben, so ist der erste vor dem Versuch, der zweite nach dem Versuch abgelesen.

Zu den Versuchen in der 1. Versuchsreihe standen zunächst 18 Tiere zur Verfügung. Diese 18 Tiere bildeten 2 Gruppen (I u. II) mit etwa gleichem Gewicht zu je 9 Tieren. Jede Gruppe bestand wieder aus 3 Abteilungen zu je 3 Tieren. Das Gewicht der Abteilungen war möglichst gleich schwer. Jedes Meerschweinchen war zur Kenntlichmachung mit einer Ohrmarke mit laufender Nummer versehen. Später setzte sich jede Gruppe (Ia u. IIa) aus 12 Tieren mit 4 Abteilungen zusammen, so daß sich die Gesamtzahl der Versuchstiere in der 1. Versuchsreihe von 18 auf 24 erhöhte. In der 2. Versuchsreihe waren 12 Tiere in 2 Gruppen (III u. IV) zu je 2 Abteilungen vorhanden. Außerdem stand in beiden Versuchsreihen immer eine genügende Anzahl von Ersatztieren bereit.

Bei jedem Versuch wurde eine Gruppe verwendet. Am Vorabend des Versuchstages brachte man die betreffende Gruppe in einen besonderen Behälter, wo ihr keine Nahrung zugänglich war. So hatte man die Tiere am Morgen zum Versuch gleichmäßig nüchtern. Nach dem Wiegen, der Wasserfütterung und der Applikation eines Versuchspräparates wurde jede Abteilung getrennt für sich in einen Versuchsbehälter gebracht. Ein solcher Versuchsbehälter hat die Gestalt eines großen Trichters, in dem ein Drahtsieb den Versuchstieren eine horizontale Lagerung ermöglicht, Kot und andere feste Bestandteile zurückhält, aber Flüssigkeiten wie z.B. den abgesetzten Harn ohne weiteres durchläßt. Unter der Trichtermündung befand sich ein Meßzylinder, der die abgesetzte Harnmenge der betreffenden Abteilung sammelte. Die abgesetzte Harnmenge konnte jederzeit abgelesen werden. Nach erfolgter Fütterung und Injektion begann der Versuch abzulaufen. Von da ab wurde während der ersten 2 Stunden jede 15 Minuten, in den folgenden 2 Stunden jede 30 Minuten die ausgeschiedene Harnmenge bei den einzelnen Abteilungen abgelesen, so daß jeder Versuch 4 Stunden dauerte.

Die Meerschweinchen wurden frühestens im Abstand von einer Woche zu einem Versuch wiederverwendet, um den Tieren eine genügende Erholungszeit zu geben und eine eventuelle Kumulation der Versuchspräparate auszuschließen.

Beide Versuchsreihen begannen für jede Gruppe mit einem Wasserkontrollversuch in der Form des sogen. Wasserstoßes. Bei diesem Versuch bekamen die Tiere 5 ccm körperwarmes Wasser pro 100 g Körpergewicht mit der Magenschlundsonde einverleibt. Den Wasserkontrollversuchen waren Vorversuche zur Gewöhnung der Tiere vorangegangen. Den Kontrollversuchen folgten die eigentlichen Diureseversuche, bei denen den Tieren außer dem Fütterungswasser noch ein Versuchspräparat in wässriger Lösung subcutan in der Rückengegend injiziert wurde.

In der 1. Versuchsreihe stellte sich aber bald heraus, daß die Tiere, bedingt durch die wechselvolle und feuchtigkeitsarme Fütterung, den Versuchsbedingungen, wie sie zur Zeit der Kontrollversuche herrschten, bei weitem nicht mehr entsprachen. Um ein Maß für die jeweilige Versuchsbedingung zu finden, wurde von da ab jede Gruppe während des Versuches unterteilt. Und zwar bekamen von den 3 Abteilungen einer Gruppe nur noch 2 Abteilungen außer dem Wasser auch das Versuchspräparat injiziert, während bei der 3. Abteilung nur der Wasserstoß in der angegebenen Höhe durchgeführt wurde. Diese parallelen Wasserkontrollversuche lieferten trotz der recht ungünstigen Versuchsbedingungen eine Vergleichsmöglichkeit und damit überhaupt erst eine Möglichkeit zur Auswertung der entsprechenden Diureseversuche. Um den parallelen Wasserkontrollversuchen eine breitere Basis zu geben, wurde es notwendig, jede Gruppe um eine Abteilung, also 3 Tiere, zu vergrößern. Bei den folgenden Versuchen wurden weiterhin nur 2 Abteilungen einer Gruppe mit Wasser und Präparat versehen, aber auch 2 Abteilungen zu den parallelen Kontrollversuchen herangezogen. Durch die parallelen Kontrollversuche erübrigte es sich am Ende der 1. Versuchsreihe abschließende Kontrollversuche mit jeder Gruppe durchzuführen.

Die 2. Versuchsreihe fand unter günstigen Versuchsbedingungen statt, so daß am Beginn und am Ende der Reihe mit jeder Gruppe je ein Kontrollversuch durchgeführt wurde. Bei den eigentlichen Diureseversuchen erübrigten sich hier parallele Kontrollversuche.

Die Dosierung der Versuchspräparate erfolgte in der ersten Versuchsreihe in 3 Größen, in der 2. Versuchsreihe nur in einer Größe. In der 1. Versuchsreihe wurde Homburg 55, Homburg 53 und Benzedrinsulfat mit jeder Gruppe in der Dosierung 0,1 mg und 1 mg/100 g Körpergewicht einmal durchgeprüft. Weiterhin

wurde mit Gruppe I Oxyäthyltheophyllin (OT) in der Dosierung 1 mg (bezogen auf Theophyllin) = 1,13 mg pro 100 g Körpergewicht und mit Gruppe II Homburg 55 in der Dosierung 1 mg (bezogen auf Theophyllin) = 1,8 mg/100 g Körpergewicht einmal geprüft. In der 2. Versuchsreihe wurde Homburg 55 und Oxyäthyltheophyllin in der Dosierung 1 mg (bezogen auf Theophyllin)/100 g Körpergewicht Gruppe III und Gruppe IV je einmal injiziert.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über Anordnung der Versuche, Versuchspräparate und Dosierungen.

Übersichtstafel der Versuche.

1. Versuchsreihe.

a) Dosierung 0,1mg/100g Körpergew.

Tab. 1 Kontrollversuch	Gruppe I
" 2 Homburg 55	" I
" 3 Homburg 53 + parallel. Kontrollvers.	" I
" 4 Benzedrinsulfat + parallel. Kontrollvers.	" I
Tab. 5 Kontrollversuch	Gruppe II
" 6 Homburg 55	" II
" 7 Homburg 53 + parallel. Kontrollvers.	" II
" 8 Benzedrinsulfat + parallel. Kontrollvers.	" II

b) Dosierung 1mg/100g Körpergew.

Tab. 9 Homburg 55 + parallel. Kontrollvers.	Gruppe I
" 10 Homburg 53 + " "	" I
" 11 Benzedrinsulfat + parallel. Kontrollvers.	" Ia
" 12 Homburg 55 + parallel. Kontrollvers.	" II
" 13 Homburg 53 + " "	" II
" 14 Benzedrinsulfat + parallel. Kontrollvers.	" IIa

c) Dosierung 1mg/(bezogen auf Theophyllin)
pro 100g Körpergew.

Tab.15 Oxyäthyltheophyllin + parallel Kontr. Vers.	Gruppe Ia
" 16 Homburg 55 + parallel. Kontrollvers.	" IIa

2. Versuchsreihe.

Dosierung 1mg/(bezogen auf Theophyllin)
pro 100g Körpergew.

Tab.17 Mittelwert der Kontrollversuche	Gruppe III
" 18 Mittelwerte der Kontrollversuche	" IV
Tab.19 Homburg 55	Gruppe III
" 20 Oxyäthyltheophyllin	" III
Tab.21 Homburg 55	" IV
" 22 Oxyäthyltheophyllin	" IV

II. Auswertung der Versuche.

In den Tabellen wird in der 1. Spalte die ausgeschiedene Harnmenge in cm je Zeiteinheit angegeben, und zwar getrennt nach Abteilungen. Die 2. Spalte enthält die Summe der ausgeschiedenen Harnmenge der am Versuch beteiligten Abteilungen in cm . In der 3. und 4. Spalte werden relative Zahlen angeführt und zwar steht in der 3. Spalte die Summe der ausgeschiedenen Harnmenge je Zeiteinheit in % der Fütterungsmenge, in der 4. Spalte in % der Gesamtausscheidung umgerechnet. Die Harnmenge, in % der Fütterungsmenge ausgedrückt, erlaubt eine Beurteilung der Diurese insgesamt, besonders in quantitativer Hinsicht. Dagegen veranschaulicht die Umrechnung in % der Gesamtausscheidung die zeitlichen Gesichtspunkte der Diurese. Vor allem aber ermöglichen die relativen Zahlen einen direkten Vergleich der Versuche untereinander.

Den Tabellen folgen jeweils graphische Darstellungen, die die ausgeschiedenen Harnmengen nach neun Ablesungszeiten in Prozent der Fütterungsmenge und in Prozent der Gesamtausscheidung zeigen. Eine dritte Zeichnung veranschaulicht die Differenz der ausgeschiedenen Harnmenge in % der Fütterungsmenge zwischen den Diureseversuchen und den zugehörigen Kontrollversuchen. Die Werte der Kontrollversuche sind stets = 0 gesetzt, so daß die eingetragene Säule die positive oder negative Differenz zwischen pharmakologisch beeinflusster und nicht beeinflusster Diurese darstellt.

Die einzelnen Präparate werden durch besondere Zeichnung kenntlich, während die parallelen Kontrollversuche in der 1. Versuchsreihe durch eine dem Präparat dicht beigefügte glatte Linie dargestellt sind. Eine Ausnahme bilden in Zeichnung 1, 2, 4 u. 5 die Versuche der Tabellen 2 u. 6, die anstelle der parallelen Kontrollversuche mit denjenigen Kontrollversuchen verglichen werden, die zu Beginn der Versuchsreihe stattgefunden hatten. Die Ausnahmen sind in den Zeichnungen durch einen kleinen Kreis gekennzeichnet.

In der 2. Versuchsreihe werden die Mittelwerte der Kontrollversuche durch eine vorangestellte glatte Linie gezeigt.

Auf Seite 19 befindet sich eine Zeichenerklärung.

Für % der Fütterungsmenge wird die Abkürzung "% F",

für "% der Gesamtausscheidung" entsprechend "% G" angewendet.

Gruppe I.

1. Wasserkontrollversuch, Tabelle 1 (o)

In der ersten Viertelstunde kam es zu keiner Ausscheidung. Sie begann erst in der 2. Viertelstunde mit 2,2% der Fütterungsmenge, erhöhte sich in der 3. Viertelstunde um 16 % F und blieb in der 4. Viertelstunde völlig aus. In der 5. Viertelstunde setzte der Harnabsatz wieder ein mit 12,4% F und erreichte in der 6. Viertelstunde den Höhepunkt mit 28,7% F. In der nächsten halben Stunde erfolgte ein Harnabsatz von nur noch 11,5% F, so daß in diesem Kontrollversuch nach 2 Stunden insgesamt 70,8% F ausgeschieden waren. Nach der 3. Stunde stieg die Ausscheidung auf 85,4% F, nach der 4. Stunde auf 103,6% F.

Die Harnmenge betrug in % der Gesamtausscheidung nach 1 Stunde 17,6, nach 2 Std. 68,3, nach 3 Std. 82,4 und nach 4 Stunden schließlich 100.

2. Diureseversuch mit Homburg 55, Tabelle 2.

0,1mg/100g Körpergewicht.

Hier begann der Harnabsatz ebenfalls erst in der 2. Viertelstunde mit 4,4% der Fütterungsmenge. In der 3. Viertelstunde stieg er auf 19% F und fiel in der 4. Viertelstunde auf 2,9% F. Nach einem vermehrten Absatz von 18,2% in der 5. Viertelstunde erreichte die Diurese den Höhepunkt in der 6. Viertelstunde. Während der folgenden halben Stunde wurden 16% F ausgeschieden - also pro Viertelstunde durchschnittlich 8% -, so daß nach 2 Stunden der Harnabsatz 85,4% F ausmachte. Nach 3 Std. konnten 104,3% F, nach 4 Std. 109,4% F berechnet werden.

Der Harnabsatz erreichte in % der Gesamtausscheidung nach 1 Std. 24, nach 2 Std. 78, nach 3 Std. 95,4 und nach 4 Std. 100.

Im Vergleich zum vorausgegangenen Kontrollversuch setzte die Diurese zwar gleichzeitig, aber stärker ein. Dieser Vorsprung nahm ständig bis zur 3. Std. zu und wurde nach der 4. Std. mit 109,4% F auch noch gehalten gegenüber 103,6% F des Kontrollversuches. Die höchste Ausscheidung lag bei beiden Versuchen in der 6. Viertelstunde. Der zeitliche Vorsprung des Diureseversuches drückte sich in der 5. Viertelstunde mit 40,7% der Gesamtausscheidung im Gegensatz zu 29,6% G des Kontrollversuches am deutlichsten aus. Homburg 55 zeigte sich hier diuresefördernd sowohl zeitlich als auch nach der Ergiebigkeit.

3. Diuresversuch mit Homburg 53, Tabelle 3.

0,1mg/100g Körpergewicht.

Der Harnabsatz setzte in der 1. Viertelstunde mit 3,4% der Fütterungsmenge ein, stieg erst in der 3. Viertelstunde weiter mit 5,6% und blieb in der 4. Viertelstunde wieder aus, so daß nach 1 Std. 9% F vorhanden waren. In den nächsten 4 Viertelstunden wurden 7,8%, 0%, 13,5% und 0% ausgeschieden - im Durchschnitt 5,2% F -, so daß nach 2 Std. 30,3% der Fütterungsmenge erreicht waren. Nach 3 Std. wurden 43,7% F und nach 4 Std. 52,7% F festgestellt. Der Höhepunkt der Diurese lag in der 7. Viertelstunde.

An % der Gesamtausscheidung erreichte die Harnmenge nach 1 Std. 17, nach 2 Std. 57,4, nach 3 Std. 83 und nach 4 Std. 100.

Paralleler Kontrollversuch.

Im parallelen Kontrollversuch blieb die Diurese während der 1. Std. völlig aus. Sie setzte in der 5. Viertelstunde mit 13,7% der Fütterungsmenge ein, betrug in der 6. Viertelstunde 10,2% F, in der 7. Viertelstunde 3,4% F und in der 8. Viertelstunde 0% F, so daß nach 2 Std. insgesamt 27,3% der Fütterungsmenge ausgeschieden waren. Nach 3 Std. war die Diurese mit 37,5% F beendet.

In % der Gesamtausscheidung umgerechnet ergab die Harnmenge bei den Kontrolltieren nach 1 Std. 0% G, nach 2 Std. 72,2% G und nach 3 Std. schon 100% G.

Vergleicht man beide Versuche miteinander so zeigt sich, daß der Harnabsatz bei den medikamentell beeinflussten Tieren wohl mit einem Vorsprung von 1 Std. einsetzte, aber recht schleppend blieb, so daß die Kontrolltiere nach 2 weiteren Viertelstunden schon die Diurese überflügelten, wenn man die Harnabscheidung in % der Fütterungsmenge betrachtet. Dennoch ist festzustellen, daß die mit dem Präparat Homburg 53 versehenen Tiere einen frühen Beginn der Diurese zeigten, die bei ihnen mit 52,7% F nach 4 Std. auch deutlich ergiebiger war als bei den Kontrolltieren mit 37,5% F nach der gleichen Zeit.

4. Diuresversuch mit Benzedrinsulfat, Tabelle 4.

0,1mg/100g Körpergewicht.

Beim Gegenüberstellen der Versuchstiere zu Tieren des parallelen Kontrollversuches ergibt es sich, daß beide gleichzeitig in der 2. Viertelstunde

mit dem Harnabsatz begannen, wobei die Kontrolltiere etwas überlegen waren. In der 3. Viertelstunde überflügelten die Versuchstiere die Kontrolltiere und hielten diesen Vorsprung etwa bis zum Ende des Versuches, wenn man die abgeschiedenen Harnmengen in % der Fütterungsmenge betrachtet. Nach 4 Std. hatten die Versuchstiere 91,2% F, die Kontrolltiere 81,5% F ausgeschieden. Der Höhepunkt der Diurese lag bei den Versuchstieren in der 4. Viertelstunde, bei den Kontrolltieren dagegen in der 5. Viertelstunde. Das Benzedrinsulfat zeigte sich in diesem Versuch sowohl in Bezug auf die Ergiebigkeit als auch auf das zeitliche Vorverlegen als diuresefördernd.

Tabelle 1.

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung			Summe der 3 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b	c			
15'	0	0	0	0	0	0
30'	0	0	3	3	2,2	2,1
45'	5	1	6	25	18,2	17,6
60'	0	0	0	25	18,2	17,6
75'	0	0	8	42	30,6	29,6
90'	15	3	16	81	59,3	57
105'	3	7	0	91	66,4	64,1
120'	1	5	0	97	70,8	68,3
150'	6	4	5	112	81,7	78,9
180'	5	0	0	117	85,4	82,4
210'	0	4	13	134	97,8	94,4
240'	4	0	4	142	103,6	100

Gruppe I

Wasserkontrollversuch

14. Juni 1952

Temp.: 22 °C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 880g

b = 900g

c = 960g

Gesamtgewicht:

= 2740g

Einverleibte

Wassermenge: 137 ccm

Tabelle 2.

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung			Summe der 3 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b	c			
15'	0	0	0	0	0	0
30'	5	0	1	6	4,4	4
45'	5	11	10	32	23,4	21,3
60'	4	0	0	36	26,3	24
75'	0	9	16	61	44,5	40,7
90'	12	10	12	95	69,4	63,4
105'	0	9	4	108	78,9	72
120'	5	0	4	117	85,4	78
150'	7	4	5	129	94,3	86
180'	10	4	0	143	104,3	95,4
210'	0	4	0	147	107,2	98
240'	3	0	0	150	109,4	100

Gruppe I

Diureseversuch mit

Homburg 55

0,1mg/100g Körpergew.

20. Juni 1952

Temp. 21-22°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 902g

b = 912g

c = 926g

Gesamtgewicht:

= 2740g

Einverleibte

Wassermenge: 137 ccm

Tabelle 3

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	3	0	3	3,4	6,4
30'	0	0	3	3,4	6,4
45'	0	5	8	9	17
60'	0	0	8	9	17
75'	5	2	15	16,8	32
90'	0	0	15	16,8	32
105'	8	4	27	30,3	57,4
120'	0	0	27	30,3	57,4
150'	5	3	35	39,2	74,5
180'	0	4	39	43,7	83
210'	0	0	39	43,7	83
240'	4	4	47	52,7	100

Gruppe I

Diureseversuch mit

Homburg 53

0,1mg/100g Körpergew.

18. Juli 1952

Temp. 22-23°C

Gewichte der Abtlgn.:

a = 861g

b = 923g

Gesamtgewicht:

= 1784g

Einverleibte

Wassermenge: 89,2 ccm

	c			
15'	0	0	0	0
30'	0	0	0	0
45'	0	0	0	0
60'	0	0	0	0
75'	4	4	13,7	36,4
90'	3	7	23,9	63,6
105'	1	8	27,3	72,7
120'	0	8	27,3	72,7
150'	0	8	27,3	72,7
180'	3	11	37,5	100
210'	0	11	37,5	100
240'	0	11	37,5	100

Gruppe I

Paralleler Wasser-

kontrollversuch

Gewicht d. Abtlgn.:

c = 586g

Einverleibte

Wassermenge: 29,3 ccm

Tabelle 4

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	0	4	4	4,2	4,7
45'	5	7	16	17	18,6
60'	8	7	31	32,9	36
75'	7	6	44	46,7	51,2
90'	7	1	52	55,2	60,5
105'	0	8	60	63,6	69,8
120'	5	0	65	69	75,6
150'	3	3	71	75,3	82,6
180'	2	0	73	77,4	84,9
210'	2	8	83	88	96,5
240'	0	3	86	91,2	100

Gruppe I

Diureseversuch mit
Benzedrinsulfat

0,1mg/100g Körpergew.

27. Juni 1952

Temp. 22°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 934g

b = 951g

Gesamtgewicht:

= 1885g

Einverleibte

Wassermenge: 94,25 ccm

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der Abtei- lung c	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	c				
15'	0		0	0	0
30'	3		3	6,1	7,5
45'	1		4	8,1	10
60'	7		11	22,4	27,5
75'	9		20	40,7	50
90'	3		23	46,8	57,5
105'	8		31	63,1	77,5
120'	3		34	69,2	85
150'	1		35	71,3	87,5
180'	0		35	71,3	87,5
210'	5		40	81,5	100
240'	0		40	81,5	100

Paralleler Wasser-
kontrollversuch

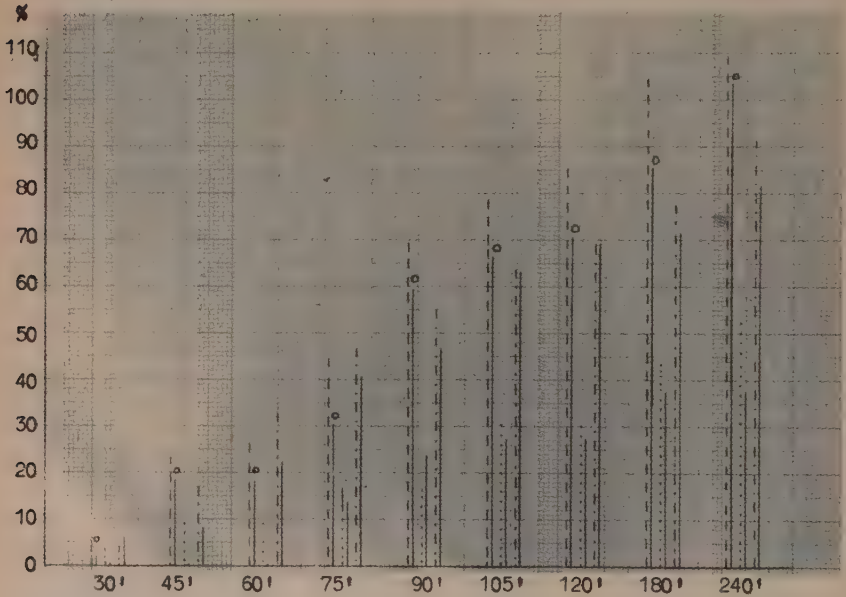
mit Abtlg. c

Gew.d.Abt.c: 982g

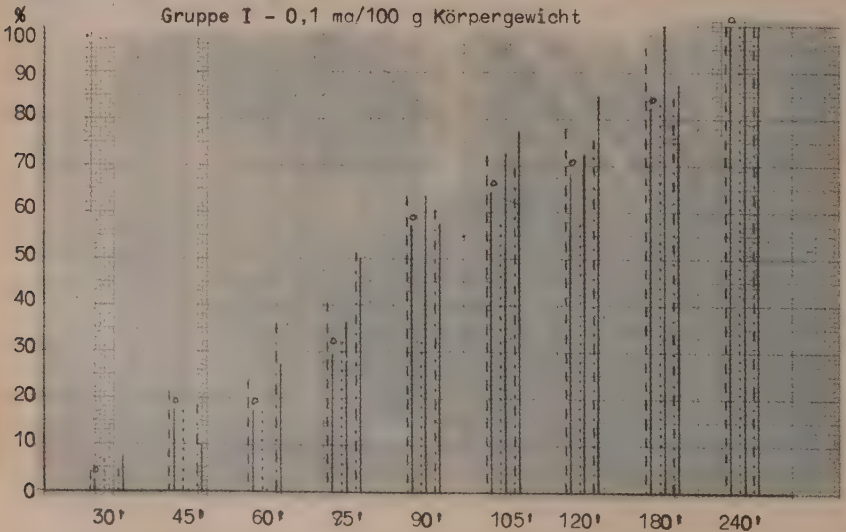
Einverleibte

Wassermenge: 49,1 ccm

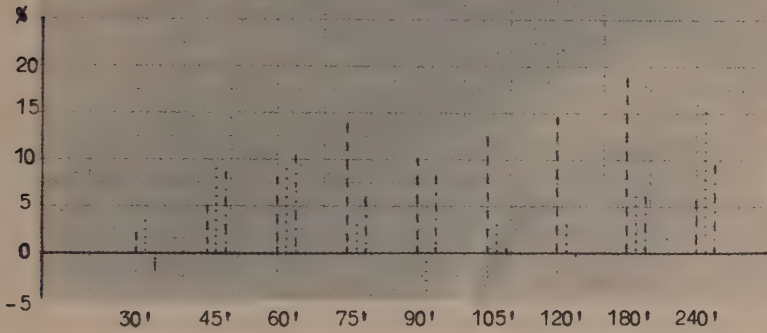
Zeichnung 1: Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge. Gruppe I
0,1 mg/100 Körpergewicht



Zeichnung 2: Harnmenge in % der Gesamtausscheidung.
Gruppe I - 0,1 mc/100 g Körpergewicht



Zeichnung 3: Differenz der Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge zwischen Diureseversuch und Kontrollversuch.
Gruppe I - 0,1 mg/100 g Körpergewicht



Kontrollversuch	—
Homburg SS	- - - - -
Homburg SS	
Benzedrinulfat	- - - - -
Oxyäthyltheophyllin	+ + + + +

Gruppe II.

5. Wasserkontrollversuch, Tabelle 5.

Die Diurese setzte in der 2. Viertelstunde mit 4,5 % der Fütterungsmenge ein, betrug in der 3. Viertelstunde 15,8 und in der 4. Viertelstunde 9. Damit waren nach 1 Std. 29,3% der Fütterungsmenge ausgeschieden. Die Harnabscheidung setzte sich fort in den Viertelstunden der 2. Stunde mit 16,6% F, 12% F, 13,5% F und 17,3% F, so daß die abgeschiedene Harnmenge nach 2 Stunden 88,7% der Fütterungsmenge erreichte. Nach 3 Stunden stieg sie auf 95,5% F und nach 4 Stunden auf 101,5% F.

Nach 1 Std. wurden 28,9%, nach 2 Std. 87,4%, nach 3 Std. 94,1% und nach 4 Std. 100% der Gesamtausscheidung gemessen.

6. Diureseversuch mit Homburg 55, Tabelle 6.

0,1mg/100g Körpergewicht.

Der Harnabsatz begann in der 1. Viertelstunde mit 1,5% der Fütterungsmenge und wurde in der 3. Viertelstunde erst wieder fortgesetzt mit 7,7% F und in der 4. Viertelstunde mit 4,3% F, so daß nach 1 Stunde nur 13,5% der Fütterungsmenge ausgeschieden waren. In den nächsten 4 Viertelstunden wurden 11,3%, 6,0%, 10,5% und 9% - durchschnittlich also 9,2% - Harn in % der Fütterungsmenge abgesetzt, und somit waren nach 2 Std. 50,3%, weiterhin nach 3 Std. 55,6% und nach 4 Std. 69,9% der Fütterungsmenge festzustellen.

Die Diurese ergab in % der Gesamtausscheidung nach 1 Std. 19,4%, nach 2 Std. 72%, nach 3 Std. 79,6% und nach 4 Std. 100%.

Vergleicht man den Versuch mit Homburg 55 in der Dosierung 0,1 mg/100g Körpergewicht mit dem vorausgegangenen Kontrollversuch dieser Gruppe, so zeigt sich, daß der Kontrollversuch, abgesehen von der 1. Viertelstunde, zu allen Ablesungszeiten dem Diureseversuch weit überlegen war.

Nach 1 Std. waren im Diureseversuch 13,5% F, im Kontrollversuch dagegen schon 29,3% F ausgeschieden. Dieser Vorsprung des Kontrollversuches erhöhte sich nach 1 1/2 Std. auf 27,1% und nach 2 Std. sogar auf 38,4% F. Nach 4 Std. hatten die Diuresetiere nur 69,9% F abgesetzt, die Kontrolltiere dagegen 101,5% der Fütterungsmenge. Die Zeichnung 6 gibt die Verhältnisse anschaulich wieder.

Beim Betrachten der Diurese in Prozentzahlen der Gesamtausscheidung ergeben sich entsprechend große Differenzen, die mit unterschiedlichen Versuchsbedingungen erklärt werden können. So hatte die Versuchstemperatur beim Kontrollversuch 20°C , beim Diureseversuch dagegen $22,5^{\circ}\text{C}$ betragen, und bei der Fütterung war man von frischem Gras zu Gras mit Heugemisch übergegangen.

7. Diureseversuch mit Homburg 53, Tabelle 7.

0,1mg/100g Körpergewicht.

Bei diesem Versuch setzte die Diurese erst in der 4. Viertelstunde mit 10,4% der Fütterungsmenge ein, erreichte nach 2 Stunden 31,3% F und nach 4 Stunden 47,5% F.

Paralleler Kontrollversuch.

Die Tiere, die im parallelen Kontrollversuch nur Wasser erhalten hatten, begannen mit dem Harnabsatz zwar in der 3. Viertelstunde mit 14,4% der Fütterungsmenge, hatten nach 2 Stunden aber nur 24% F und nach 4 Stunden nur 31,2% F ausgeschieden.

Vergleicht man beide Versuche miteinander, so zeigt sich, daß die Diurese bei den Kontrolltieren zeitlich günstiger lag, im ganzen aber bei den Versuchstieren wesentlich ergiebiger war, so daß auch bei dieser Gruppe Homburg 53 in der Dosierung 0,1 mg/100g Körpergew. sich als diuresefördernd auszeichnete.

8. Diureseversuch mit Benzedrinsulfat, Tabelle 8.

0,1mg/100g Körpergew.

Der erste Harnabsatz fand hier in der 3. Viertelstunde mit 23,1% der Fütterungsmenge statt. Nach 1 Std. konnten 27,3% F, nach 2 Std. 63% F, nach 3 Std. 71,4% F und nach 4 Std. 78,7% F abgelesen werden.

Paralleler Kontrollversuch.

Bei den zugehörigen Kontrolltieren stellte man in der 2. Viertelstunde den Beginn der Diurese mit 8,7% der Fütterungsmenge fest. Nach 1 Std. waren 15% F, nach 2 Std. 36,5% F, nach 3 Stunden 36,5% F und nach 4 Std. 55,8% F ausgeschieden.

Stellt man beide Versuche gegenüber, so zeigt sich eine deutliche diuresefördernde Wirkung von Benzedrinsulfat in der Dosierung von 0,1mg/100g

Körpergew. sowohl zeitlich, als auch der Menge nach. Der anfängliche Vorsprung der Kontrolltiere von 8,7% F in der 2. Viertelstunde wird von den Versuchstieren schon in der 3. Viertelstunde mit 23,1% F um 14,4% übertroffen. Die Versuchstiere übertrafen während des weiteren Versuchsablaufes die Kontrolltiere um durchschnittlich 22,9% der Fütterungsmenge.

Tabelle 5

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung			Summe der 3 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b	c			
15'	0	0	0	0	0	0
30'	5	0	1	6	4,5	4,4
45'	0	17	4	27	20,3	20
60'	4	8	0	39	29,3	28,9
75'	9	9	4	61	45,9	45,2
90'	4	0	12	77	57,9	57
105'	0	11	7	95	71,4	70,4
120'	18	4	1	118	88,7	87,4
150'	1	0	0	119	89,5	88,2
180'	0	4	4	127	95,5	94,1
210'	0	0	7	134	100,8	99,3
240'	0	1	0	135	101,5	100

Wasserkontrollversuch

16. Juni 1952

Temp.: 20°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 848g

b = 914g

c = 897g

Gesamtgewicht:

= 2659g

Einverleibte

Wassermenge: 132,95 ccm

Gruppe II

Tabelle 6

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung			Summe der 3 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b	c			
15'	0	2	0	2	1,5	2,2
30'	0	0	0	2	1,5	2,2
45'	0	4	6	12	9,2	12,9
60'	4	0	2	18	13,5	19,4
75'	6	5	4	33	24,8	35,5
90'	4	0	4	41	30,8	44,1
105'	4	7	3	55	41,3	59,1
120'	5	4	3	67	50,3	72
150'	5	0	0	72	54,1	77,4
180'	0	0	2	74	55,6	79,6
210'	9	2	4	89	66,9	95,7
240'	0	0	4	93	69,9	100

Diureseversuch mit

Homburg 55

0,1mg/100g Körpergew.

23. Juni 1952

Temp. 22,5°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 868g

b = 887g

c = 907g

Gesamtgewicht:

= 2662g

Einverleibte

Wassermenge: 133,1 ccm

Gruppe II

Tabelle 7

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	0	0	0	0	0
45'	0	0	0	0	0
60'	0	9	9	10,4	21,9
75'	0	0	9	10,4	21,9
90'	7	5	21	24,3	51,2
105'	3	0	24	27,8	58,5
120'	0	3	27	31,3	65,9
150'	11	0	38	44	92,7
180'	3	0	41	47,5	100
210'	0	0	41	47,5	100
240'	0	0	41	47,5	100

Gruppe II

Diureseversuch mit

Homburg 53

0,1mg/100g Körpergew.

19. Juli 1952

Temp. 22-23°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 885g

b = 842g

Gesamtgewicht:

= 1727g

Einverleibte

Wassermenge: 86,4 ccm

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der Abtei- lung c	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	0	0	0	0	0
45'	6	0	6	14,4	46,2
60'	0	0	6	14,4	46,2
75'	4	0	10	24	77
90'	0	0	10	24	77
105'	0	0	10	24	77
120'	0	0	10	24	77
150'	3	0	13	31,2	100
180'	0	0	13	31,2	100
210'	0	0	13	31,2	100
240'	0	0	13	31,2	100

Paralleler Wasser-

kontrollversuch

mit Abtlg. c

Gew.d.Abt.c: 834g

Einverleibte

Wassermenge: 41,70 ccm

Tabelle 8

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15*	0	0	0	0	0
30*	0	0	0	0	0
45*	17	5	22	23,1	29,3
60*	4	0	26	27,3	34,7
75*	7	7	40	42	53,4
90*	5	5	50	52,5	66,7
105*	0	3	53	55,6	70,7
120*	7	0	60	63	80
150*	5	0	65	68,3	86,7
180*	0	3	68	71,4	90,8
210*	3	3	74	77,7	98,8
240*	0	1	75	78,7	100

Gruppe II

Diureseversuch mit
Benzedrinsulfat
0,1mg/100g Körpergew.
28. Juni 1952

Temp. 22,6-23°C
Gewichte d. Abtlgn.:
a = 1004g
b = 900g

Gesamtgewicht:
= 1904g

Einverleibte
Wassermenge: 95,3 ccm

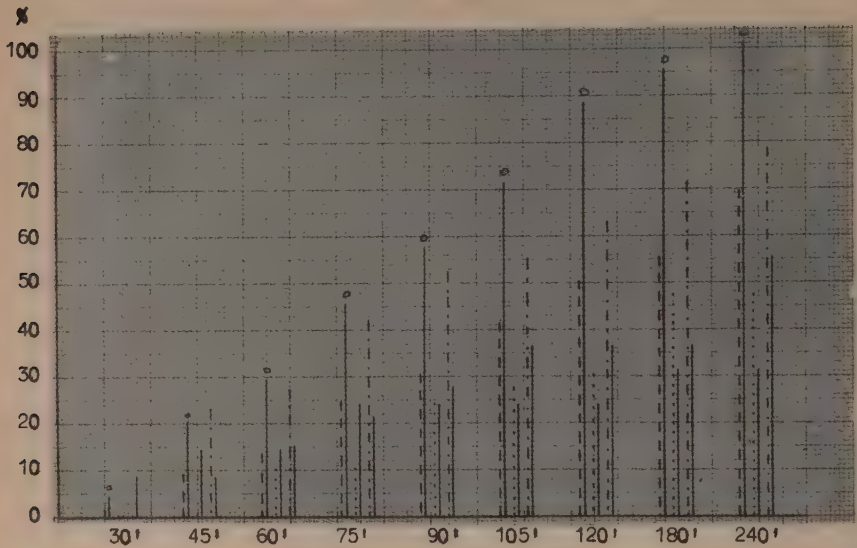
Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der Abtei- lung c	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	c				
15*	0		0	0	0
30*	4		4	8,7	15,4
45*	0		4	8,7	15,4
60*	3		7	15	26,9
75*	3		10	21,5	38,5
90*	3		13	27,9	50
105*	4		17	36,5	65,4
120*	0		17	36,5	65,4
150*	0		17	36,5	65,4
180*	0		17	36,5	65,4
210*	9		26	55,8	100
240*	0		26	55,8	100

Paralleler Wasser-
kontrollversuch
mit Abtlg. c

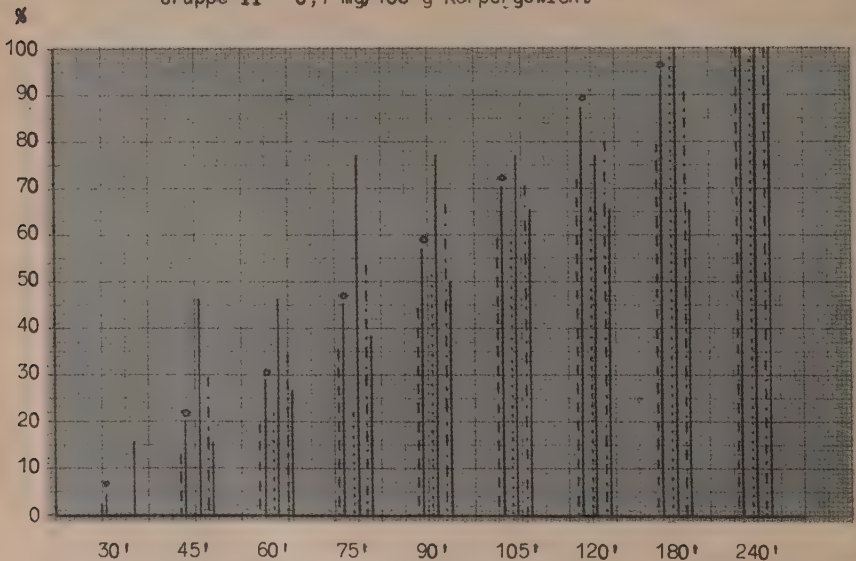
Gew.d.Abt.c: 931g

Einverleibte
Wassermenge: 46,6 ccm

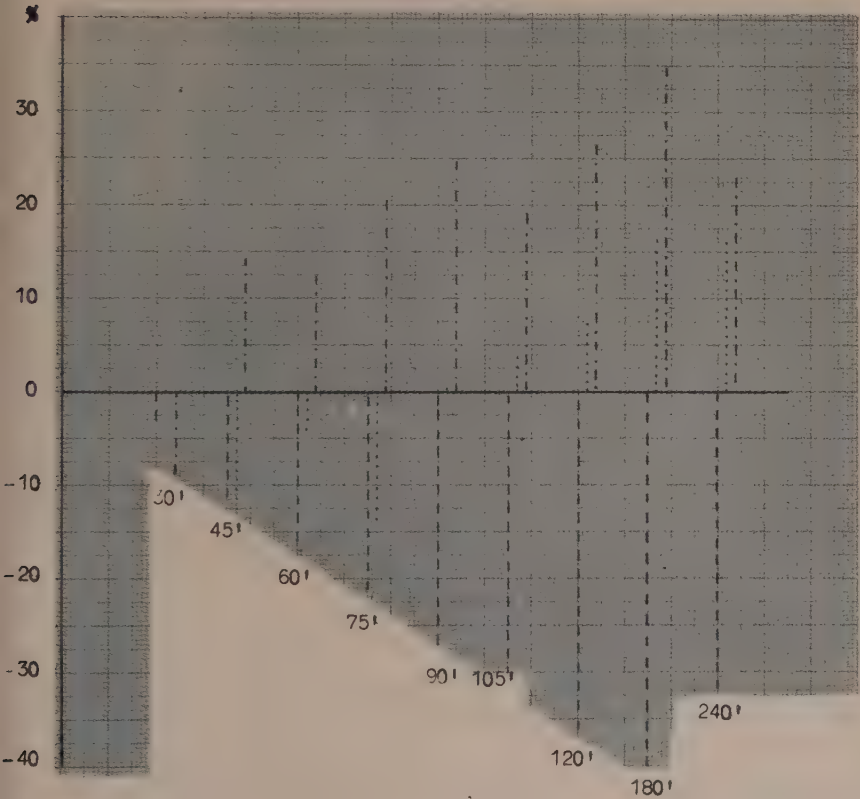
Zeichnung 4: Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge.
Gruppe II - 0,1 mg/100 g Körpergewicht



Zeichnung 5: Harnmenge in % der Gesamtausscheidung.
Gruppe II - 0,1 mg/100 g Körpergewicht



Zeichnung 6: Differenz der Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge
zwischen Diureseversuch und Kontrollversuch.
Gruppe II - 0,1 mg/100 g Körpergewicht



Gruppe I.

9. Diureseversuch mit Homburg 55, Tabelle 9.

1 mg/100g Körpergew.

Die Diurese setzte in der 3. Viertelstunde mit 7,4% der Fütterungsmenge ein und hatte nach 1 Std. 13,7%, nach 2 Std. 30,5%, nach 3 Std. 33,7% und nach 4 Std. 35,8% erreicht.

In % der Gesamtausscheidung betrachtet waren nach 1 Std. 38,1% G, nach 2 Std. 85,4% G und nach 3½ Std. bereits 100% G abgesetzt.

Paralleler Kontrollversuch.

Erst nach 2 Std. wurde von den Kontrolltieren Harn ausgeschieden und zwar 6,3% der Fütterungsmenge in der 8. Viertelstunde. Nach der 3. Stunde sind 12,6% F und nach der 4. Stunde 21% F erreicht. Die Umrechnung in % der Gesamtausscheidung kann hier unberücksichtigt bleiben.

Der Vergleich beider Versuche läßt erkennen, daß Homburg 55 in der Dosierung 1 mg/100g Körpergew. in diesem Versuch sowohl in Hinsicht auf den zeitlichen Beginn als auch auf die Ergiebigkeit der Diurese gute Wirkung hatte.

10. Diureseversuch mit Homburg 53, Tabelle 10

1 mg/100g Körpergew.

Erst in der 4. Viertelstunde begann der Harnabsatz mit 3,2% der Fütterungsmenge, erreichte nach 2 Std. 26,8% F und nach 3 Std. 38,5% F. Nach 4 Std. waren 49,3% F ausgeschieden.

In % der Gesamtausscheidung ergab der Harnabsatz folgende Zahlen: nach 1 Std. 6,5%, nach 2 Std. 54,3%, nach 3 Std. 78,3% und nach 4 Std. 100% G.

Paralleler Kontrollversuch.

Hier setzte die Ausscheidung 1 Viertelstunde später ein mit 6,7% der Fütterungsmenge in der 5. Viertelstunde. Nach Ablauf der 2. Std. waren 22,4% F, nach der 3 Std. 26,8% F abgesondert. Mit der 4. Std. erreichte die Ausscheidung 26,8% der Fütterungsmenge.

Die Gegenüberstellung von Diureseversuch und Kontrollversuch läßt erkennen, daß Homburg 53 in der Dosierung 1 mg/100g Körpergewicht die Diurese etwas früher einsetzen ließ und sie ergiebiger gestaltete. Nach 4 Std. waren 49,3% der Fütterungsmenge ausgeschieden gegenüber von nur 26,8% der Kontrolltiere.

11. Diureseversuch mit Benzedrinsulfat, Tabelle 11

1 mg/100g Körpergew.

Die Diurese setzte in der 2. Viertelstunde stark mit 20,2% der Fütterungsmenge ein. In der 3. Viertelstunde folgten 27,6% F und in der 4. Viertelstunde 26,7% F, so daß nach 1 Std. bereits 74,5% F ausgeschieden waren. Diese Menge erhöhte sich mit Ablauf der 2. Std. auf 123,4% F, der 3. Std. auf 141,5% und der 4. Std. auf 148,9% der Fütterungsmenge.

In % der Gesamtausscheidung ausgedrückt waren nach 1 Std. schon 50% erreicht. Diese Zahl stieg nach 2 Std. auf 82,9% G, nach 3 Std. auf 95% G und nach 4 Std. auf 100% G.

Paralleler Kontrollversuch.

Der Kontrollversuch zeigte mit 86,6% F nach 4 Std. und dem Diuresebeginn in der 2. Viertelstunde, daß sich die Versuchsbedingungen wieder annähernd normalisiert hatten. Die Harnausscheidung begann mit 4,6% der Fütterungsmenge in der 2. Viertelstunde und erreichte nach 1 Std. 17,3% F, nach 2 Std. 50,8%, nach 3 Std. 78,5% und nach 4 Std. 86,6% F.

20% der Gesamtausscheidung waren abgesondert nach 1 Std., 58,7% nach 2 Std., 90,7% nach 3 Std. und 100% nach 4 Std.

Im Vergleich zum Kontrollversuch hat Benzedrinsulfat in der Dosierung 1 mg/100g Körpergew. die Diurese stark erhöht. Zeitlich gesehen wurden gleichnamige Werte an % F und % G von den Kontrolltieren durchschnittlich etwa 30-45 Min. später erreicht. So lag auch der Höhepunkt der Ausscheidung bei den medikamentell beeinflussten Tieren in der 3. Viertelstunde im Gegensatz zum Höhepunkt der Kontrolltiere, der sich in der 5. Viertelstunde befand. Quantitativ war die Ausscheidung der Versuchstiere in % der Fütterungsmenge ausgedrückt nach 1 Std. um 57,2%, nach 2 Std. um 72,6%, nach 3 Std. um 63% und nach 4 Std. um 62% höher als bei den Kontrolltieren.

Tabelle 9

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	0	0	0	0	0
45'	0	7	7	7,4	20,6
60'	0	6	13	13,7	38,1
75'	0	0	13	13,7	38,1
90'	5	0	18	19	53
105'	0	4	22	23,2	64,7
120'	7	0	29	30,5	85,4
150'	0	3	32	33,7	94,2
180'	0	0	32	33,7	94,2
210'	2	0	34	35,8	100
240'	0	0	34	35,8	100

Gruppe I

Diureseversuch mit

Homburg 55

1 mg/100g Körpergew.

4. Juli 1952

Temp. 27° C (11 Uhr)

Gewichte d.Abtln.:

a = 915g

b = 985g

Gesamtgewicht:

= 1900g

Einverleibte

Wassermenge: 95 ccm

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der Abtei- lung c	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	c				
15'	0		0	0	0
30'	0		0	0	0
45'	0		0	0	0
60'	0		0	0	0
75'	0		0	0	0
90'	0		0	0	0
105'	0		0	0	0
120'	3		3	6,3	30
150'	0		3	6,3	30
180'	3		6	12,6	60
210'	4		10	21	100
240'	0		10	21	100

Gruppe I

Paralleler Wasser-

kontrollversuch

mit Abtlg. c

Gew.d.Abt.c: 949g

Einverleibte

Wassermenge: 47,45 ccm

Tabelle 10

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	0	0	0	0	0
45'	0	0	0	0	0
60'	3	0	3	3,2	6,5
75'	4	5	12	12,8	26,1
90'	0	0	12	12,8	26,1
105'	4	2	18	19,3	39,1
120'	0	7	25	26,8	54,3
150'	0	0	25	26,8	54,3
180'	8	3	36	38,5	78,3
210'	0	0	36	38,5	78,3
240'	7	3	46	49,3	100

Gruppe I

Diureseversuch mit
Homburg 53

1 mg/100g Körpergew.

11. Juli 1952

Temp. 26-26,5°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 906g

b = 961 g

Gesamtgewicht:

= 1867g

Einverleibte

Wassermenge: 93,4 ccm

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der Abtei- lung c	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	c				
15'	0		0	0	0
30'	0		0	0	0
45'	0		0	0	0
60'	0		0	0	0
75'	3		3	6,7	25
90'	4		7	15,7	58,3
105'	0		7	15,7	58,3
120'	3		10	22,4	83,3
150'	1		11	24,6	91,7
180'	1		12	26,8	100
210'	0		12	26,8	100
240'	0		12	26,8	100

Paralleler Wasser-
kontrollversuch

mit Abtlg. c

Gew.d.Abt.c: 894g

Einverleibte

Wassermenge: 44,7 ccm

Tabelle 11

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	11	8	19	20,2	13,6
45'	11	15	45	47,8	32,1
60'	11	14	70	74,5	50
75'	2	13	85	90,4	60,7
90'	9	5	99	105,3	70,7
105'	2	12	113	120,2	80,7
120'	3	0	116	123,4	82,9
150'	7	5	128	136,2	91,4
180'	4	1	133	141,5	95
210'	5	0	138	146,8	98,6
240'	2	0	140	148,9	100

Gruppe Ia

Diureseversuch mit
Benzedrinsulfat
1 mg/100g Körpergew.
29. Juli 1952
Temp. 21-21,5°C

Gewichte d. Abtlgn.:
a = 929g
b = 951g

Gesamtgewicht:
= 1880g

Einverleibte
Wassermenge: 94 ccm

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	c	d			
15'	0	0	0	0	0
30'	4	0	4	4,6	5,3
45'	1	1	6	6,9	8
60'	9	0	15	17,3	20
75'	4	8	27	31,2	36
90'	4	4	35	40,4	46,7
105'	4	3	42	48,5	56
120'	2	0	44	50,8	58,7
150'	4	7	55	63,8	73,3
180'	6	7	68	78,5	90,7
210'	0	6	74	85,5	98,7
240'	1	0	75	86,6	100

Paralleler Wasser-
kontrollversuch
mit Abtlgn. c u. d

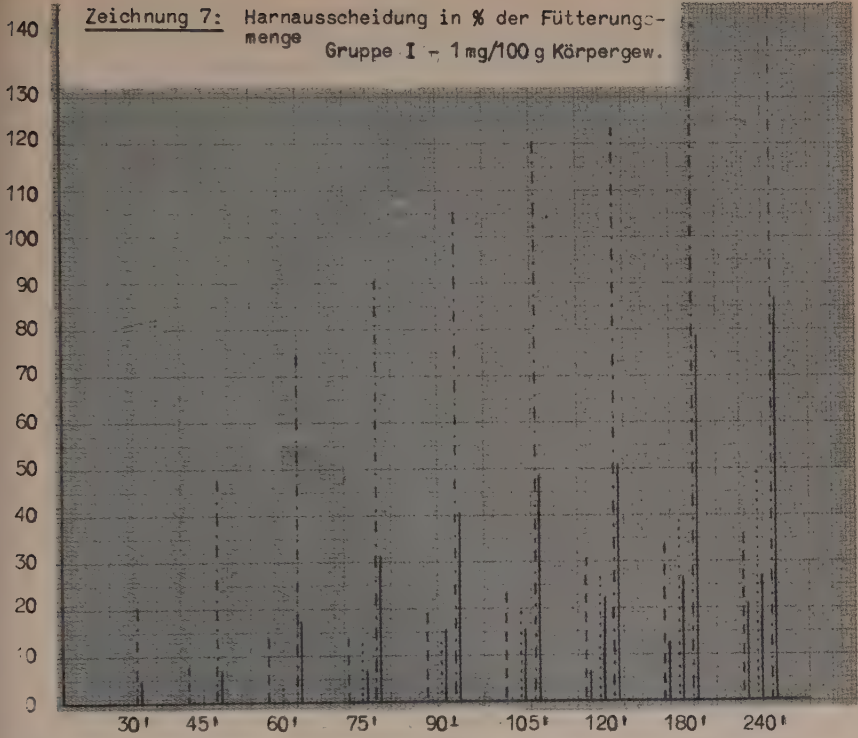
Gewichte d. Abtlgn.:
c = 851g
d = 880g

Gesamtgewicht:
= 1731g

Einverleibte
Wassermenge: 86,55 ccm

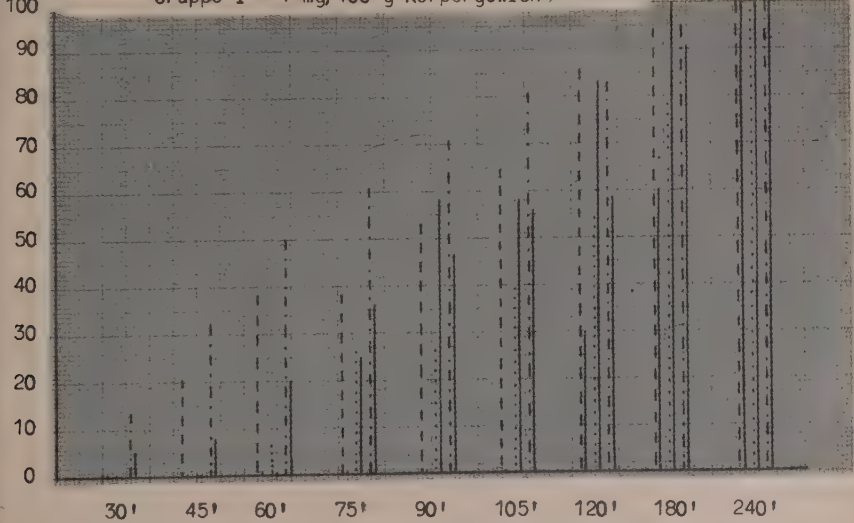
%

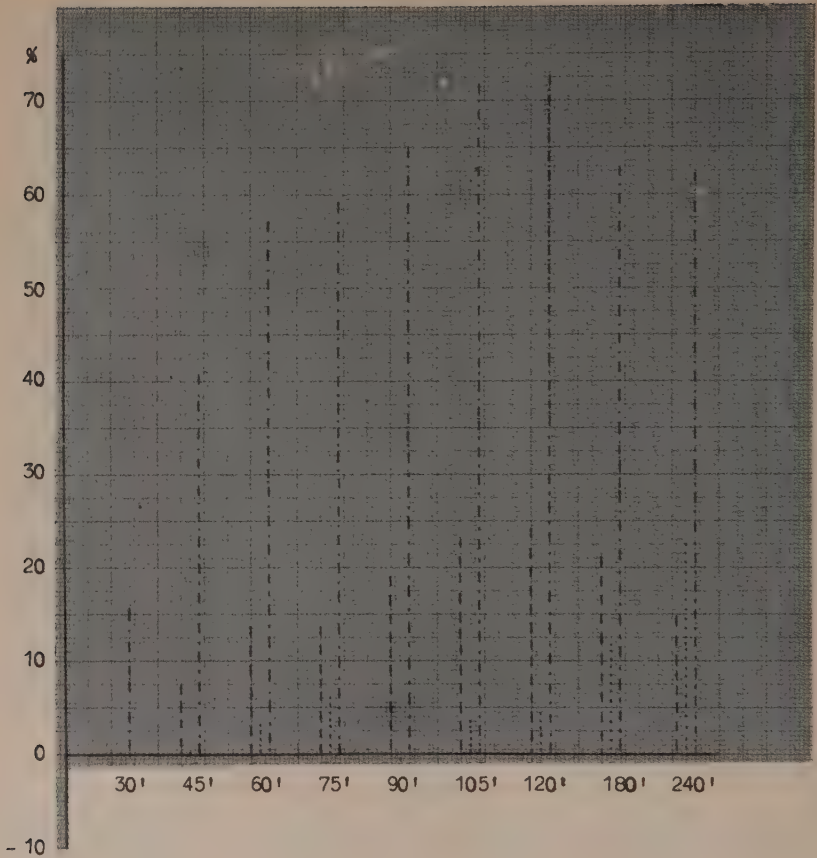
Zeichnung 7: Harnausscheidung in % der Fütterungs-
menge Gruppe I - 1 mg/100 g Körpergew.



Zeichnung 8: Harnmenge in % der Gesamtausscheidung
Gruppe I - 1 mg/100 g Körpergewicht

%





Zeichnung 9: Differenz der Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge
zwischen Diureseversuch und Kontrollversuch
Gruppe I
1 mg/100 g Körpergewicht

Gruppe II.

12. Diureseversuch mit Homburg 55, Tabelle 12

1 mg/100g Körpergew.

Bei den Versuchstieren setzte die Diurese in der 2. Viertelstunde mit 10,6% der Fütterungsmenge ein, bei den Kontrolltieren ebenfalls in der 2. Viertelstunde mit 12,5% F. Die ersteren schieden nach 1 Std. bereits 38,1% F und nach 2 Std. 69,8% F aus, während es bei den letzteren nur 18,7 und 49,9% der Fütterungsmenge waren. Nach 3 Std. erreichten die Versuchstiere 102,6, die Kontrolltiere 68,6% F und die ersteren schlossen nach 4 Std. ab mit 119,6% F zum Unterschied von 83,2% F der Kontrolltiere. Mit Ausnahme der 2. Viertelstunde zeigten die Versuchstiere eine ständig zunehmende überlegene Diurese, so daß Homburg 55 in der Dosierung 1mg/100g Körpergew. auch in dieser Gruppe sich als harntreibend zeigte. Das betrifft sowohl das zeitliche Vorverlegen als auch die Menge des Harnabsatzes.

13. Diureseversuch mit Homburg 53, Tabelle 13

1 mg/100g Körpergew.

Bei den Versuchstieren wie bei den Kontrolltieren setzte erst die Harnausscheidung in der 5. Viertelstunde ein; bei den ersteren mit 8,7, bei den letzteren mit 9,8% der Fütterungsmenge. Nach 2 Std. erreichten die Versuchstiere 32,5% F, die Kontrolltiere 19,5% F. Nach 3 Std. konnte man bei den Versuchstieren 63,9%, bei den Kontrolltieren 65,9% F feststellen. Die ersteren erhöhten diese Zahl noch auf 70,4% F, während die Kontrolltiere nach der 3. Std. nichts mehr ausschieden.

Im ganzen gesehen zeigten die mit Homburg 53 versehenen Tiere eine zeitlich vorverlegte und eine ergiebigere Diurese.

14. Diureseversuch mit Benzedrinsulfat, Tabelle 14

1 mg/100g Körpergewicht.

Vergleicht man die Harnausscheidung der mit Benzedrinsulfat versehenen Tiere mit der Ausscheidung der Kontrolltiere, so zeigt sich bei den Benzedrinsulfat-Tieren ein um 15 Min. zeitigerer Diureseanfang und ein mengenmäßiger Vorsprung, der während des ganzen Versuches mehr oder weniger stark eingehalten wurde. Benzedrinsulfat erwies sich auch in diesem Versuch als temporär und quantitativ harntreibend.

Tabelle 12

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	6	4	10	10,6	8,8
45'	3	13	26	27,5	23
60'	7	3	36	38,1	31,9
75'	5	5	46	48,7	40,7
90'	7	9	62	65,6	54,9
105'	0	0	62	65,6	54,9
120'	4	0	66	69,8	58,4
150'	9	16	91	96,3	80,5
180'	6	0	97	102,6	85,8
210'	3	0	100	105,8	88,5
240'	8	5	113	119,6	100

Gruppe II

Diureseversuch mit

Homburg 55

1 mg/100g Körpergew.

5. Juli 1952

Temp. 27°C (12 Uhr)

Gewichte d.Abtln.:

a = 915g

b = 974g

Gesamtgewicht:

= 1889g

Einverleibte

Wassermenge: 94,5 ccm

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung c	Summe der Abtei- lung c	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
15'	0	0	0	0
30'	6	6	12,5	15
45'	3	9	18,7	22,5
60'	0	9	18,7	22,5
75'	8	17	35,4	42,5
90'	7	24	49,9	60
105'	0	24	49,9	60
120'	0	24	49,9	60
150'	4	28	58,2	70
180'	5	33	68,6	82,5
210'	4	37	77	92,5
240'	3	40	83,2	100

Paralleler Wasser-

kontrollversuch

mit Abtlg.c:

Gew.d.Abt.c: 960g

Einverleibte

Wassermenge: 48,1 ccm

Tabelle 13

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	0	0	0	0	0
45'	0	0	0	0	0
60'	0	0	0	0	0
75'	0	8	8	8,7	12,3
90'	12	4	24	26	36,9
105'	0	3	27	29,2	41,5
120'	0	3	30	32,5	46,2
150'	4	11	45	48,7	69,2
180'	10	4	59	63,9	90,8
210'	3	3	65	70,4	100
240'	0	0	65	70,4	100

Gruppe II

Diureseversuch mit
Homburg 53

1 mg/100g Körpergew.

12. Juli 1952

Temp. 25°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 893g

b = 954g

Gesamtgewicht:

= 1847g

Einverleibte

Wassermenge: 92,35 ccm

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der Abtei- lung c	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	c				
15'	0		0	0	0
30'	0		0	0	0
45'	0		0	0	0
60'	0		0	0	0
75'	4		4	9,8	14,8
90'	0		4	9,8	14,8
105'	0		4	9,8	14,8
120'	4		8	19,5	29,6
150'	10		18	43,9	66,7
180'	9		27	65,9	100
210'	0		27	65,9	100
240'	0		27	65,9	100

Paralleler Wasser-
kontrollversuch

mit Abtlg.c:

Gew.d. Abt.c: 818g

Einverleibte

Wassermenge: 40,9 ccm

Tabelle 14

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	2	2	2,3	2,1
30'	0	7	9	10,3	9,7
45'	4	7	20	23	21,5
60'	4	12	36	41,5	38,7
75'	5	14	55	63,2	59,2
90'	8	7	70	80,5	75,3
105'	1	3	74	85,2	79,7
120'	3	2	79	91	85
150'	1	0	80	92	86
180'	0	10	90	103,4	96,8
210'	0	0	90	103,4	96,8
240'	2	1	93	107	100

Gruppe IIa

Diureseversuch mit
Benzedrinsulfat
1 mg/100g Körpergew.

30. Juli 1952

Temp. 22-23°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 855g

b = 886g

Gesamtgewicht:

= 1741g

Einverleibte

Wassermenge: 87,05 ccm

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	c	d			
15'	0	0	0	0	0
30'	3	3	6	7	7
45'	12	2	20	23,3	23,2
60'	4	6	30	35	35
75'	9	7	46	53,6	53,5
90'	3	2	51	59,4	59,3
105'	11	8	70	81,5	81,4
120'	0	0	70	81,5	81,4
150'	0	0	70	81,5	81,4
180'	0	3	73	85	85
210'	0	3	76	88,5	88,4
240'	6	4	86	100	100

Paralleler Wasser-
kontrollversuch

mit Abtlgn. c u. d

Gewichte d. Abtlgn.:

c = 850g

d = 867g

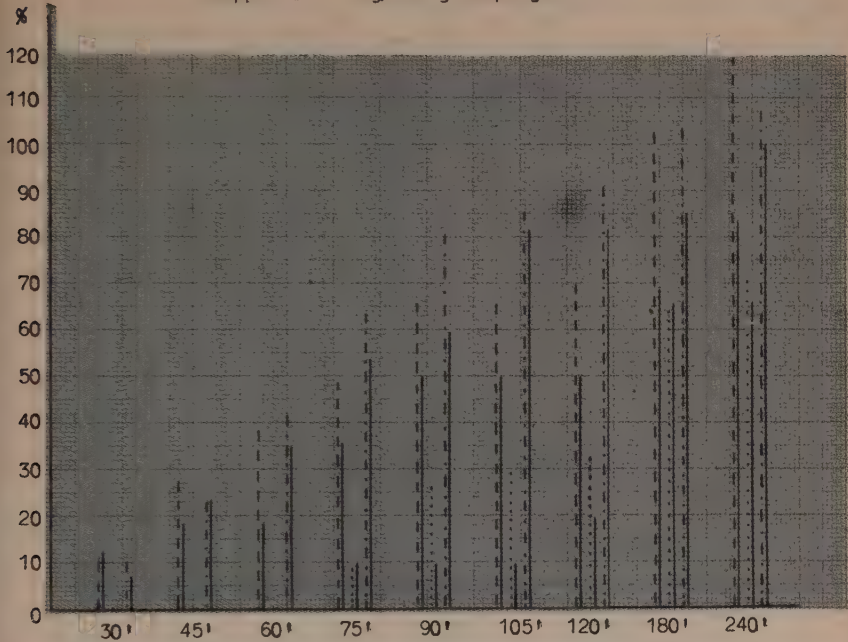
Gesamtgewicht:

= 1717g

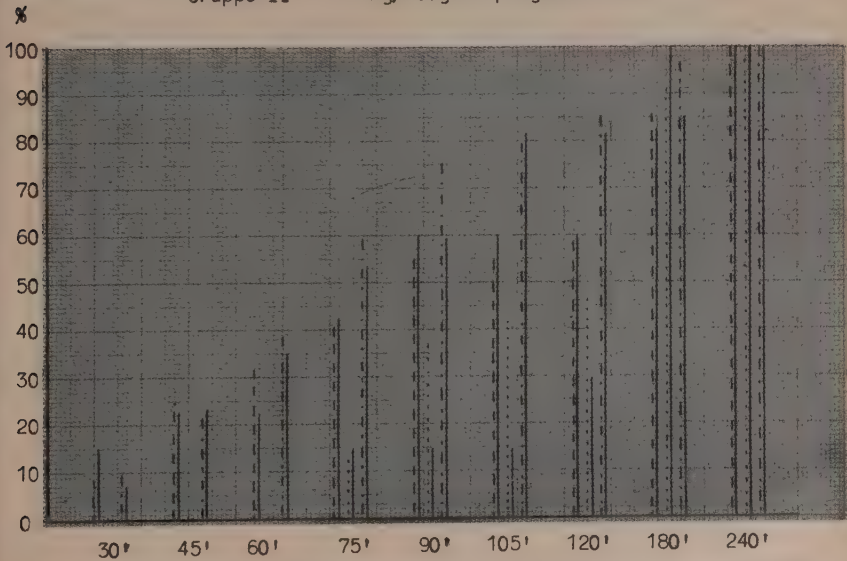
Einverleibte

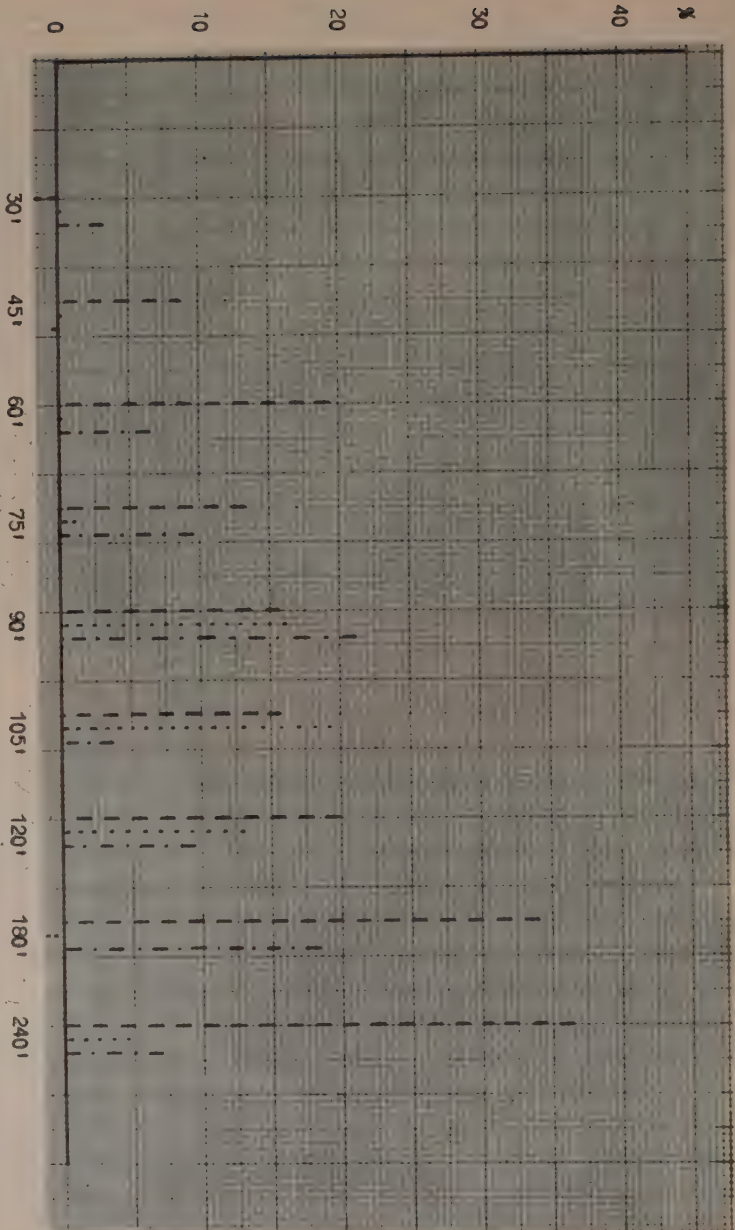
Wassermenge: 85,85 ccm

Zeichnung 10: Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge
Gruppe II - 1 mg/100 g Körpergewicht



Zeichnung 11: Harnmenge in % der Gesamtausscheidung
Gruppe II - 1 mg/100g Körpergewicht





Zeichnung 12: Differenz der Harnausscheidung in % der Futteraufnahmemenge zwischen Diureseversuch und Kontrollversuch

Gruppe II - 1 mg/100 g Körpergewicht

Gruppe Ia.

15. Diureseversuch mit OT, Tabelle 15

1 mg (bez.a.Theophyllin)/100g Körpergew.

Die Diurese der mit OT versehenen Tiere setzte bereits in der 1. Viertelstunde mit 5,5% der Fütterung ein, erreichte nach 1 Std. 39,9% F, nach 2 Std. 77,4% F, nach 3 Std. 89,6% F und nach 4 Std. 99,6% F.

In % der Gesamtausscheidung erreichte die Diurese in der 3. Viertelstunde 30% G und in der 5. Viertelstunde bereits 50% G.

Paralleler Kontrollversuch.

Hier begann die Diurese 1/2 Std. später erst in der 3. Viertelstunde mit 8,5% der Fütterungsmenge. Nach der 1., 2., 3. und 4. Std. waren 17%, 58,5%, 67% und 86,2% der Fütterungsmenge ausgeschieden.

Der Vergleich beider Versuche ergibt, daß die OT-Tiere 1/2 Std. früher mit der Harnabsonderung begannen und den Vorsprung auch bis zum Ende der 4. Std. ziemlich gleichmäßig hielten. OT wirkte hier zeitlich wie auch mengenmäßig gut diuretisch.

Gruppe IIa.

16. Diureseversuch mit Homburg 55, Tabelle 16

1 mg (bez.a.Theophyllin)/100g Körpergew.

(= 1,8mg Hbg. 55)

Mit 7% der Fütterungsmenge in der 1. Viertelstunde begann die Diurese relativ stark und früh. Mit 1 Std. erreichte sie bereits 64% F und mit 2 Std. 109,3% F. Nach 3 Std. erhöhte sich diese Zahl auf 126,8 und nach 4 Std. auf 137,3% der Fütterungsmenge.

In % der Gesamtausscheidung umgerechnet waren nach 1 1/4 Std. bereits 66,1% ausgeschieden.

Dem Kontrollversuch gegenüber setzte die Harnabsonderung 1/4 Std. früher und etwa doppelt so stark ein und überflügelte gleichmäßig relativ hoch den Kontrollversuch während des ganzen Versuchsablaufes.

Damit erwies sich Homburg 55 in dieser Dosierung stärker diuretisch wirkend als OT.

Tabelle 15

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	5	5	5,5	5,6
30'	5	5	15	16,6	16,7
45'	12	0	27	29,9	30
60'	7	2	36	39,9	40
75'	4	5	45	49,8	50
90'	8	5	58	64,2	64,4
105'	2	7	67	74,2	74,4
120'	0	3	70	77,4	77,8
150'	5	4	79	87,4	87,8
180'	0	2	81	89,6	90
210'	4	2	87	96,3	96,7
240'	2	1	90	99,6	100

Gruppe Ia

Diureseversuch mit

OT-Lösung

1 mg(auf Theophyllin be-
zogen)/100g Körpergw.

5. August 1952

Temp. 23-24°C

Gewichte d.Abtln.:

a = 902g

b = 905g

Gesamtgewicht:

= 1807g

Einverleibte

Wassermenge: 90,35 ccm

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	c	d			
15'	0	0	0	0	0
30'	0	0	0	0	0
45'	4	4	8	8,5	9,9
60'	6	2	16	17	19,8
75'	4	11	31	33	38,1
90'	8	0	39	41,5	48,2
105'	3	4	46	49	56,8
120'	3	6	55	58,5	68
150'	0	6	61	64,9	75,3
180'	0	2	63	67	77,8
210'	5	0	68	72,4	84
240'	5	8	81	86,2	100

Paralleler Wasser-

kontrollversuch

mit Abtlgn.c u. d

Gewichte d.Abtln.:

c = 906g

d = 974g

Gesamtgewicht:

= 1880g

Einverleibte

Wassermenge: 94 ccm

Tabelle 16

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	6	6	7	5,1
30'	8	3	17	19,8	14,4
45'	11	14	42	48,8	35,3
60'	6	7	55	64	46,6
75'	10	13	78	91	66,1
90'	4	0	82	95,4	69,5
105'	2	6	90	105	76,2
120'	1	3	94	109,3	79,7
150'	4	2	100	116,2	84,8
180'	4	5	109	126,8	92,4
210'	0	3	112	130,3	95
240'	6	0	118	137,3	100

Gruppe IIa

Diuraseversuch mit

Homburg 55

1 mg (auf Theophyllin be-
zogen)/100g Körpergew.
(= 1,8mg Hbg.55)

6. August 1952

Temp. 23,5-24,5°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 864g

b = 857g

Gesamtgewicht:

= 1721g

Einverleibte

Wassermenge: 86,05 ccm

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	c	d			
15'	0	0	0	0	0
30'	0	3	3	3,4	3,4
45'	8	6	17	19,5	19,5
60'	5	9	31	35,3	35,3
75'	7	14	52	59,8	59,8
90'	5	0	57	65,6	65,6
105'	1	6	64	73,6	73,6
120'	9	1	74	85,2	85,2
150'	2	0	76	87,4	87,4
180'	0	0	76	87,4	87,4
210'	5	0	81	93,1	93,1
240'	2	4	87	100	100

Paralleler Wasser-

kontrollversuch

mit Abtlgn. c u. d

Gewichte d. Abtlgn.:

c = 847g

d = 892g

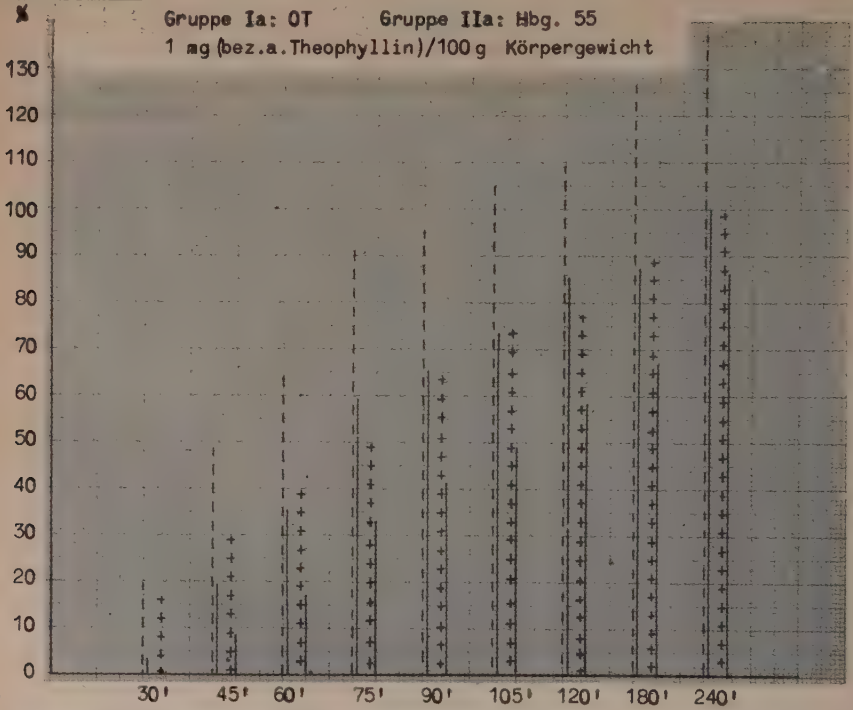
Gesamtgewicht:

= 1739g

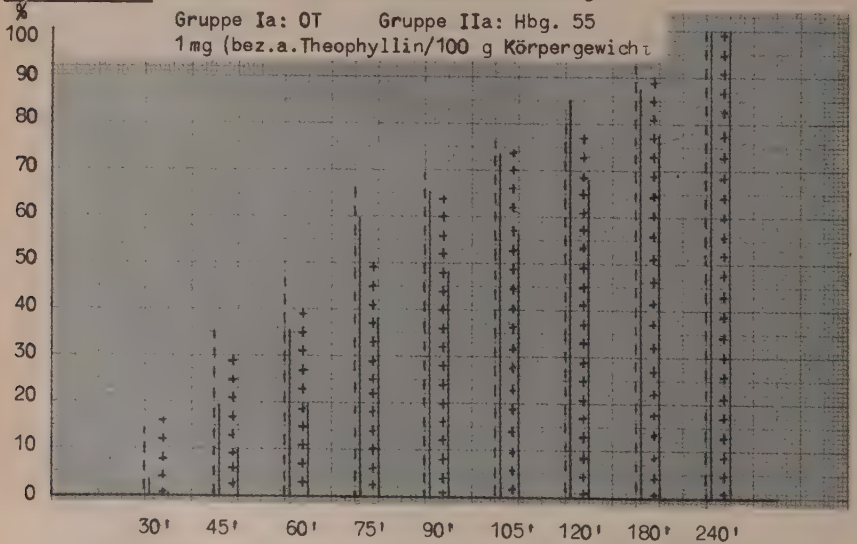
Einverleibte

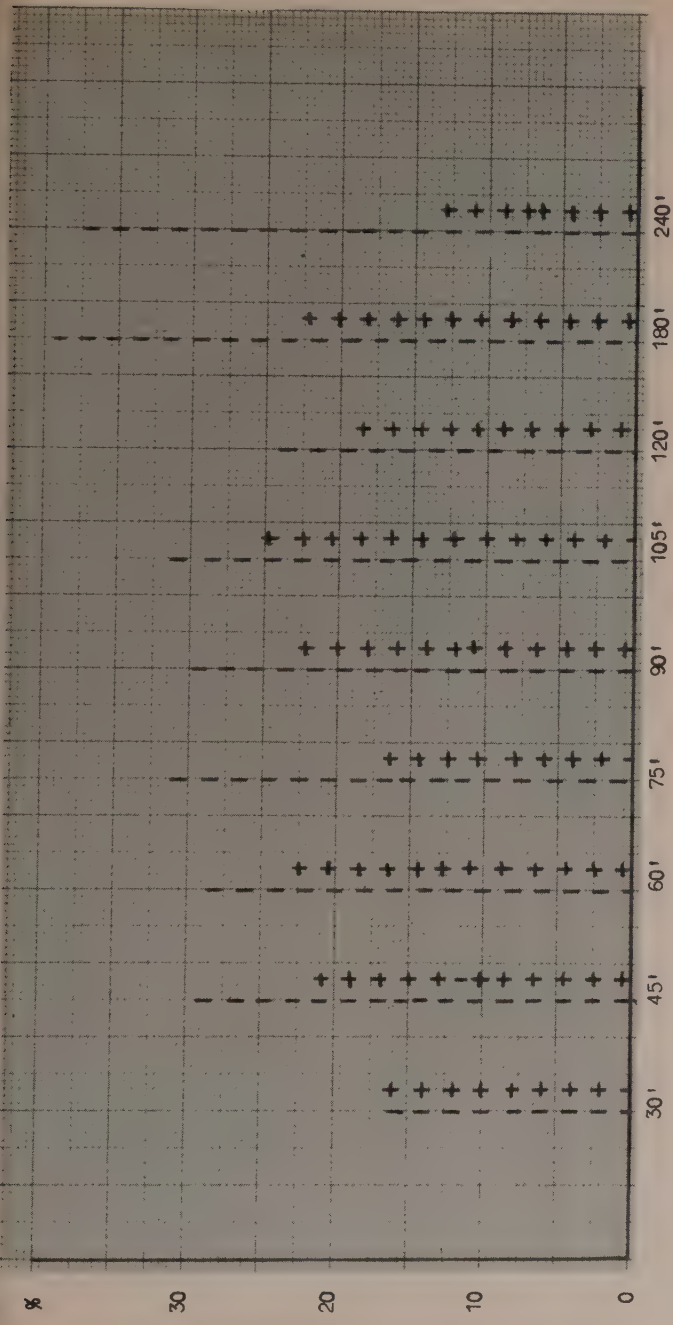
Wassermenge: 86,95 ccm

Zeichnung 13: Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge



Zeichnung 14: Harnmenge in % der Gesamtausscheidung





Zeichnung 15: Differenz der Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge zwischen Diureseversuch und Kontrollversuch
Gruppe Ia: OT Gruppe IIa: Hbg. 55
1 mg (bez.a.Theophyllin)/100 g Körpergewicht

Gruppe III.

17. Wasserkontrollversuche, Tabelle 17

Die Angaben sind Mittelwerte der Kontrollversuche vom 26. Nov. 1952 und 17. Dez. 1952.

Die Harnausscheidung setzte mit 2,2% der Fütterungsmenge in der 2. Viertelstunde ein. Nach 1 Std. erreichte sie 22,2%, nach 2 Std. 77,6%, nach 3 Std. 90,6% und nach Versuchsablauf waren 103,5% der Fütterungsmenge ausgeschieden.

In der 7. Viertelstunde betrug die ausgeschiedene Harnmenge etwas mehr als 2/3, nämlich 68,7% der Gesamtausscheidung.

Gruppe IV.

18. Wasserkontrollversuche, Tabelle 18

Es werden die Mittelwerte der Kontrollversuche vom 26. Nov. 1952 und 17. Dez. 1952 angegeben.

Mit 2,1% der Fütterungsmenge begann die Diurese in der 2. Viertelstunde und erbrachte nach 1 Std. 22,9%, nach 2 Std. 90,15 und nach 4 Std. 106,3% der Fütterungsmenge.

Zwischen der 6. u. 7. Viertelstunde erreichte die Harnabsonderung 66% der Gesamtausscheidung.

Gruppe III.

19. Diureseversuch mit Homburg 55, Tabelle 19

1 mg (bez. a. Theophyllin)/100g Körpergew.

(=1,8mg Homburg 55)

8,8% der Fütterungsmenge in der 2. Viertelstunde waren der Beginn der Diurese die sich nach 1 Std. auf 47,1%, nach 2 Std. auf 116,7%, nach 3 Std. auf 120,5% und nach 4 Std. auf 137,3% erhöhte. In der 3. Viertelstunde gab es einen diuretischen Höhepunkt von 20,6% F und in der 6. Viertelstunde einen weiteren von sogar 27,5% F.

Nach 1 Std. wurden 34,3% und nach 1 1/2 Std. 62,1% der Gesamtausscheidung erreicht.

Ein Vergleich mit den Kontrollversuchen läßt zwar einen gleichzeitigen Diure-

sebeginn erkennen, jedoch waren die Hbg. 55-Tiere in steigendem Maße ergiebiger, wie es Zeichnung 18 erkennen läßt.

So schieden die medikamentell beeinflussten Tiere schon in der 2. Viertelstunde 6,6%, in der 3. Viertelstunde 18,4% und in der 4. Viertelstunde 24,9% der Fütterungsmenge mehr aus als die Tiere der Kontrollversuche. Dieser Vorsprung der Homburg 55-Tiere zeigte bis zum Versuchsablauf eine wachsende Tendenz. Zeichnung 16 u. 18 geben das Versuchsergebnis wieder. Dieser Versuch zeigte, daß Homburg 55 in der Dosierung 1mg (bez.a. Theophyllin)/100g Körpergew. sehr gut diuretisch wirkte und OT bei weitem übertraf.

20. Diureseversuch mit OT, Tabelle 20

1mg (bez.a.Theophyllin)/100g Körpergew.

Die Diurese setzte in der 2. Viertelstunde mit 6,3% der Fütterungsmenge ein und erreichte nach 1 Std. 25,3%. Nach 2 Std. waren es 87,5%, nach 3 Std. 104,3% und nach 3½ Std. war die Diurese mit 107,5% der Fütterungsmenge beendet.

In % der Gesamtausscheidung ausgedrückt, belief sich der abgesetzte Harn nach 1 Std. auf 23,5% und nach 1½ Std. auf 52,9% der Gesamtausscheidung.

Wird dieser OT-Versuch mit den Kontrollversuchen verglichen, so ist in beiden Versuchen ein gleichzeitiger Beginn in der 2. Viertelstunde festzustellen. Beim OT-Versuch wurden aber dabei 4,1% der Fütterungsmenge mehr ausgeschieden. Dieses Übertreffen von etwa 4% F in der 2. Viertelstunde erhielt sich bis zu 1¼ Std. Bei 1½ Std. kamen die Kontrollversuche dem OT-Versuch etwa gleich, um später wieder in ansteigendem Maße von letzterer überflügelt zu werden. Nach Ablauf des Versuches sind bei den OT-Tieren 107,5%, bei den Kontrolltieren 103,5% der Fütterungsmenge abgesetzt worden.

Betrachtet man die Harnabsonderung in % der Gesamtausscheidung, so zeigt sich der OT-Versuch den Kontrollversuchen leicht überlegen. Durch die Applikation von OT wurde die Diurese etwas vorverlegt mit einer kleinen Steigerung in ihrer Menge.

Tabelle 17

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	2	0	2	2,2	2,11
45'	5	3,5	10,5	11	10,65
60'	7,5	3,5	21,5	22,2	21,5
75'	9	11	41,5	42,8	41,25
90'	6,5	7	55	56,7	54,7
105'	10,5	3,5	69	71,25	68,7
120'	2	4	75	77,6	74,9
150'	2,5	7,5	85	87,9	84,85
180'	1	1,5	87,5	90,65	87,45
210'	4	4	95,5	98,9	95,5
240'	1	3,5	100	103,55	100

Gruppe III

Wasserkontrollversuche

Mittelwerte der Versuche

vom 26. Nov. 1952

und 17. Dez. 1952

Temp. 22°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 953g

b = 979g

Gesamtgewicht:

= 1932g

Einverleibte

Wassermenge: 96,6 ccm

Tabelle 18

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	1,5	0,5	2	2,1	1,95
45'	9,5	0	11,5	12,2	11,4
60'	4	6	21,5	22,9	21,6
75'	12	7	40,5	42,95	40,2
90'	3	13,5	57	60,6	56,85
105'	9,5	9	75,5	80,3	75,4
120'	4	5	84,5	90,15	85,1
150'	8,5	2	95	100,95	95,15
180'	1	0	96	102	96,25
210'	0	3	99	105,3	99,1
240'	1	0	100	106,35	100

Gruppe IV

Wasserkontrollversuche

Mittelwerte der Versuche

vom 26. Nov. 1952

und 17. Dez. 1952

Temp. 22°C

Gewichte d. Abtlgn.:

a = 966,5g

b = 912g

Gesamtgewicht:

= 1878,5g

Einverleibte

Wassermenge: 93,925 ccm

Tabelle 19

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	4	5	9	8,8	6,4
45'	14	7	30	29,4	21,4
60'	11	7	48	47,1	34,3
75'	8	3	59	57,8	42,1
90'	12	16	87	85,3	62,1
105'	6	12	105	103	75
120'	10	4	119	116,7	85
150'	0	0	119	116,7	85
180'	2	2	123	120,5	87,8
210'	0	8	131	128,3	93,6
240'	2	7	140	137,3	100

Gruppe III

Diureseversuch mit

Homburg 55

1mg(auf Theophyllin be-
zogen)/100g Körpergew.

(= 1,8 mg Hbg.55)

10.Dez.1952

Temp.22°C

Gewichte d.Abtln.:

a = 969g

b = 1070g

Gesamtgewicht:

= 2039g

Einverleibte

Wassermenge: 101,95 ccm

Tabelle 20

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	3	3	6	6,3	5,9
45'	6	3	15	15,8	14,7
60'	9	0	24	25,3	23,5
75'	7	13	44	46,4	43,2
90'	8	2	54	56,9	52,9
105'	6	11	71	74,8	69,6
120'	8	4	83	87,5	81,3
150'	0	8	91	96	89,2
180'	4	4	99	104,3	97,2
210'	3	0	102	107,5	100
240'	0	0	102	107,5	100

Gruppe III

Diureseversuch mit

OT-Lösung

1mg (auf Theophyllin be-
zogen)/100g Körpergew.

3.Dez.1952

Temp.22°C

Gewichte d.Abtln.:

a = 913g

b = 983g

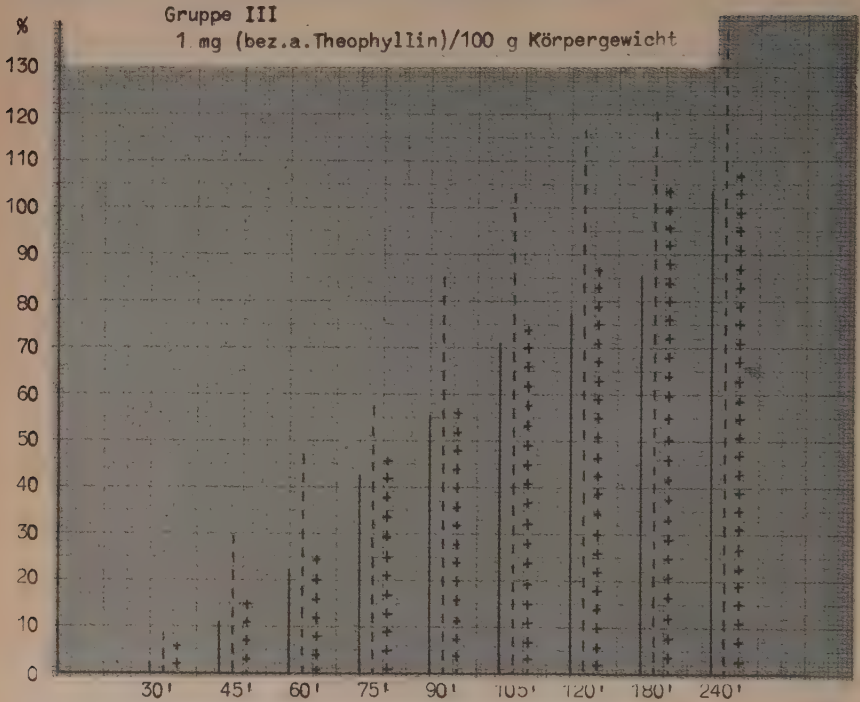
Gesamtgewicht:

= 1896g

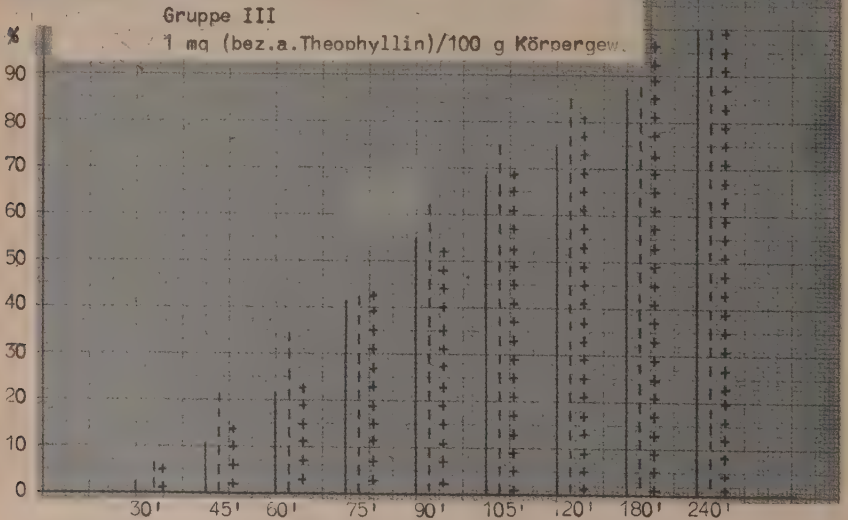
Einverleibte

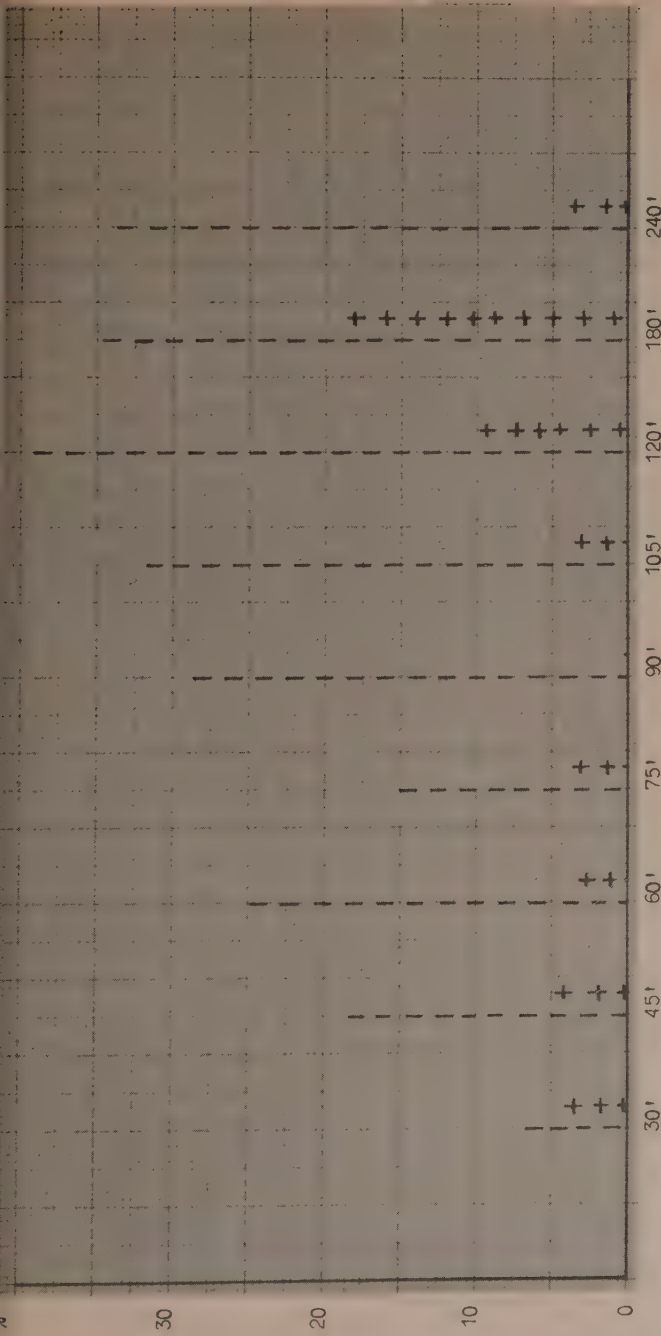
Wassermenge: 94,80 ccm

Zeichnung 16: Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge



Zeichnung 17: Harnmenge in % der Gesamtausscheidung.





Zeichnung 18: Differenz der Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge zwischen Diureseversuch und Kontrollversuch
Gruppe III - 1 mg (bez. a. Theophyllin)/100 g Körpergewicht

Gruppe IV.

21. Diureseversuch mit Homburg 55, Tabelle 21

1 mg (bez.a. Theophyllin) / 100g Körpergew.

(= 1,8mg Hbg. 55)

Gleichzeitig mit den Kontrollversuchen begann auch hier in der 2. Viertelstunde die Harnausscheidung; allerdings mit 23% der Fütterungsmenge sehr stark. Nach 1 Std. erreichte sie 76,5%, nach 2 Std. 115,8% und nach 3 Std. endete sie mit 124,7% der Fütterungsmenge.

In % der Gesamtausscheidung machte die abgesetzte Harnmenge nach 1 Std. 61,4% und nach 2 Std. schon 93% aus.

Die gute Diuresewirkung von Homburg 55 trat in der Dosierung 1mg (bez.a. Theophyllin) / 100g Körpergew. in diesem Versuch besonders deutlich zutage, wenn man das Ergebnis sowohl mit den OT-Versuchen, die in gleicher Dosierung durchgeführt wurden, als auch mit den Kontrollversuchen vergleicht. Zeichnung 19 und 21 geben die Verhältnisse übersichtlich wieder und lassen erkennen, wie überlegen Homburg 55 schon während der ersten 1 1/2 Std. diuretisch wirkte.

22. Diureseversuch mit OT, Tabelle 22

1 mg (bez.a. Theophyllin) / 100g Körpergew.

Wie in den Kontrollversuchen, so setzte auch hier die Harnabsonderung, in der 2. Viertelstunde ein und zwar mit 5,2% der Fütterungsmenge. Nach 1 Std. waren 31,6%, nach 2 Std. 93,9% und nach 3 Std. 111,8% der Fütterungsmenge abgeschieden.

1 1/2 Std. nach Versuchsbeginn belief sich die ausgeschiedene Harnmenge auf 65,1% der Gesamtausscheidung.

Setzt man den Versuch mit Oxyäthyltheophyllin in Vergleich zu den Kontrollversuchen, so zeigt sich hier eine ständige, wenn auch geringe diuretische Wirkung des Präparates, die bis zur 5. Viertelstunde eine steigende, von da ab eine fallende Tendenz zeigte. Die Diuresewirkung des Oxyäthyltheophyllins fiel aber gegenüber den Versuchen mit Homburg 55 in der gleichen Dosierung stark ab.

Tabelle 21

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	13	8	21	23	18,4
45'	13	15	49	53,6	43
60'	6	15	70	76,5	61,4
75'	4	10	84	91,8	73,7
90'	8	5	97	106	85,1
105'	0	9	106	115,8	93
120'	0	0	106	115,8	93
150'	5	0	111	121,3	97,4
180'	3	0	114	124,7	100
210'	0	0	114	124,7	100
240'	0	0	114	124,7	100

Gruppe IV

Diureseversuch mit
Homburg 55

1mg (auf Theophyllin be-
zogen)/100g Körpergew.
(= 1,8mg Hbg.55)

3.Dez.1952

Temp.22°C

Gewichte d.Abtln.:

a = 918g

b = 913g

Gesamtgewicht:

= 1831g

Einverleibte

Wassermenge: 91,55 ccm

Tabelle 22

Zeit	ccm Harn je Zeiteinh. Abteilung		Summe der 2 Abtei- lungen	% der Fütte- rungs- menge	% der Gesamt- ausschei- dung
	a	b			
15'	0	0	0	0	0
30'	5	0	5	5,2	4,7
45'	5	10	20	21,5	18,8
60'	4	6	30	31,6	28,3
75'	14	13	57	60,2	53,7
90'	4	8	69	72,8	65,1
105'	4	12	85	89,7	80,2
120'	4	0	89	93,9	84
150'	5	9	103	108,6	97,2
180'	3	0	106	111,8	100
210'	0	0	106	111,8	100
240'	0	0	106	111,8	100

Gruppe IV

Diureseversuch mit

OT-Lösung

1mg (auf Theophyllin be-
zogen)/100g Körpergew.

10.Dez.1952

Temp.22°C

Gewichte d.Abtln.:

a = 958g

b = 938g

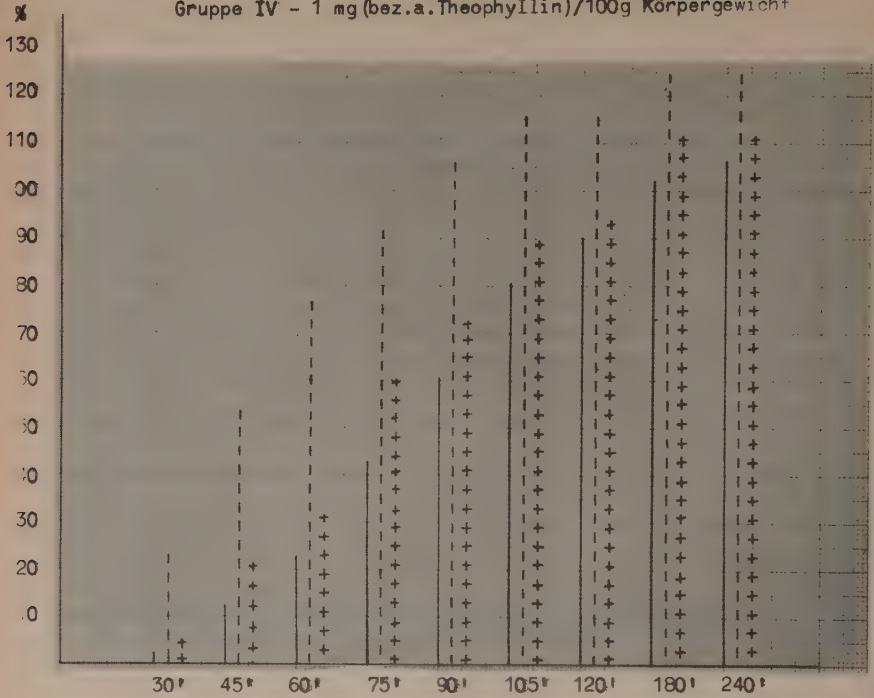
Gesamtgewicht:

= 1896g

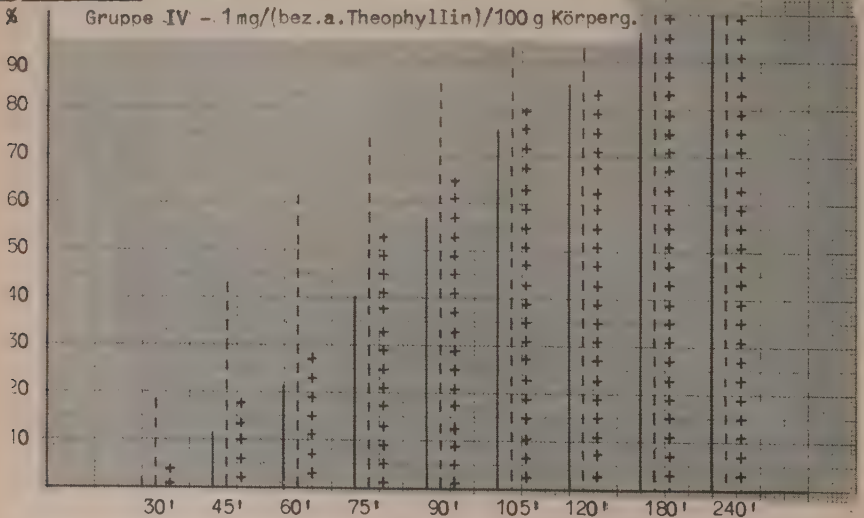
Einverleibte

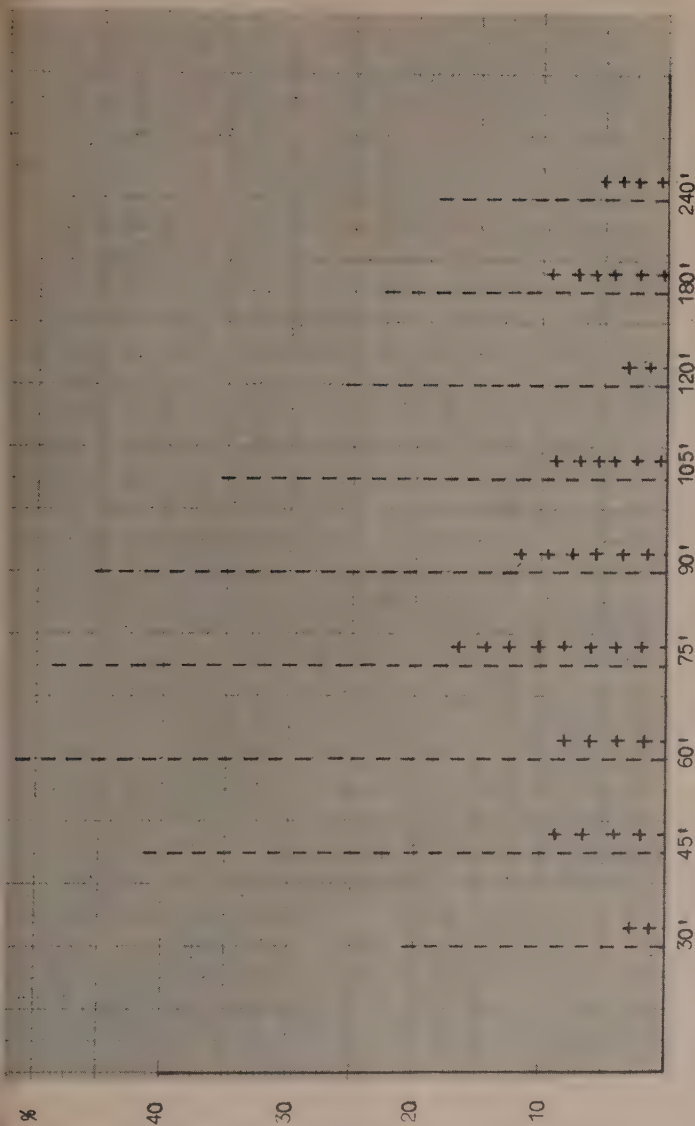
Wassermenge: 94,80 ccm

Zeichnung 19: Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge
Gruppe IV - 1 mg (bez.a.Theophyllin)/100g Körpergewicht



Zeichnung 20: Harnmenge in % der Gesamtausscheidung





Zeichnung 21: Differenz der Harnausscheidung in % der Fütterungsmenge zwischen Diureseversuch und Kontrollversuch

Gruppe IV - 1 mg (bez. a. Theophyllin)/100 g Körpergewicht

C. Besprechung der Ergebnisse.

In den durchgeführten Versuchen wurden die Versuchspräparate Homburg 53 und Homburg 55 mit Benzedrinsulfat in den Dosierungen 0,1mg und 1mg/100g Körpergewicht verglichen, während Homburg 55 dem Oxyäthyltheophyllin nochmals in der Dosierung 1mg (bez.a.Theophyllin)/100g Körpergew. gegenübergestellt wurde (= 1,8mg Hbg.55 und entsprechend 1,13mg Oxyäthyltheophyllin).

Die folgenden Tabellen mögen einen Überblick geben über die Versuchsergebnisse. Auf Grund der sehr unterschiedlichen Versuchsbedingungen - im Abschnitt "Versuchsanordnung" wurde bereits darauf hingewiesen -, werden in den Übersichtstabellen relative Zahlen angeführt. Diese Prozentzahlen stellen die Differenz der ausgeschiedenen Harnmenge zwischen medikamentell beeinflusstem und Kontroll-Versuch dar. Die ausgeschiedene Harnmenge wird dabei in % der Fütterungsmenge betrachtet.

Die erste Tabelle gibt die Verhältnisse 1 Std. 15' nach Versuchsbeginn wieder. Gewählt wurde dieser Zeitpunkt, weil während der ersten 75' nach Versuchsbeginn sich die Wirkung eines Diuretikums gezeigt haben müßte. In der 2. Tabelle sind die Versuchsergebnisse nach Ablauf von 4 Std. angegeben. Diese Zahlen vermitteln einen Anhaltspunkt zur Beurteilung der Gesamtdiurese.

Differenz der ausgeschiedenen Harnmenge in % der Fütterungsmenge zwischen pharmazeutisch beeinflussten Versuchen und Kontrollversuchen:

1) nach 1 1/4 Std.

	Homburg 53	Homburg 55	Benzedrin-sulfat	Oxyäthyl-theophyllin
0,1mg/100g	-5,25%	-3,6%	13,25%	-
1 mg/100g	2,5%	13,5%	34,4%	-
1 mg(bez.a. Theophyllin) /100g	-	31,68%	-	12,55%

(2.) s.S. 57)

2) nach 4 Stunden

	Homburg 53	Homburg 55	Benzedrin- sulfat	Oxyäthyl- theophyllin
0,1 mg/100g	15,75%	-12,9%	16,3%	-
1 mg/100g	13,5%	25,6%	34,65%	-
1 mg (bez.a. Theophyllin) /100g	-	29,8%	-	7,25%

Aus diesen Angaben geht hervor, daß Homburg 53 in den durchgeführten Versuchen nur wenig harntreibend wirkte. Die erwartete Diuresewirkung trat nicht ein. In der Dosierung 0,1mg/100g Körpergew. wurde es von Benzedrinsulfat übertroffen, besonders nach der Zeit von 1/4 Std. Bei den Versuchen mit 1mg/100g Körpergew. wurde es sowohl von Homburg 55, als auch besonders von Benzedrinsulfat bei weitem übertroffen.

Das Versuchspräparat Homburg 55 zeigte sich in den verschiedenen Dosierungen recht unterschiedlich. In der Menge von 0,1mg/100g Körpergew. appliziert, wurde es nach 1/4 Std. wie auch nach 4 Std. Versuchsdauer von den Kontrollversuchen übertroffen. Dazu wäre aber zu berücksichtigen, daß sich die Versuchsbedingungen zwischen dem Versuch mit Gruppe II in dieser niedrigen Dosierung und dem vorher stattgefundenen Kontrollversuch wesentlich verschoben hatten. Tabelle 5 u. 6 geben darüber Aufschluß. Ein paralleler Kontrollversuch zu dem Versuch der Tabelle 6 hätte ein wesentlich anderes Ergebnis zur Folge gehabt. Bei der Dosierung 1mg/100g Körpergew. zeigt sich Homburg 55 sowohl nach 1/4 Std. als auch nach 4 Std. dem Homburg 53 gegenüber hoch übertroffen. Von Benzedrinsulfat wird es allerdings noch übertroffen, besonders zum Zeitpunkt von 1/4 Std. nach Versuchsbeginn.

Homburg 55 zeigte in der Dosierung 1,8mg/100g Körpergew. besonders mit 1/4 Std. Versuchszeit eine weitere Steigerung seiner Diuresewirksamkeit. Die harntreibende Wirkung von Benzedrinsulfat konnte es allerdings nicht erreichen.

Wie aus den Übersichtstabellen weiter zu ersehen ist, erwies sich Benzedrinsulfat sowohl in der Dosierung 0,1 mg als auch 1mg/100g Körpergew. als ein gutes Diureticum. Schon nach 1/4 Std. Versuchszeit zeigte es diese diuretische Wirkung dadurch, daß die mit 0,1mg B.-S. pro 100g Körpergew. versehenen Meerschweinchen durchschnittlich 18,25% der Fütterungsmenge mehr als bei

Homburg 53 und 16,85% mehr als bei Homburg 55 ausschieden. Bei der zehnfachen Dosierung von 1mg/100g Körpergew. erhöhte sich diese Mehrausscheidung von Harn - wieder ausgedrückt in % F - gegenüber Homburg 53 auf 31,9%, gegenüber Homburg 55 auf 20,9%.

Betrachtet man die Ergebnisse nach 4 Std. Versuchsdauer, so war auch hier Benzedrinsulfat in beiden Dosierungen den Versuchspräparaten Homburg 53 und Homburg 55 überlegen. Dieser Vorsprung zeigte sich in der Dosierung 0,1mg/100g Körpergew. besonders gegenüber Homburg 55, während er sich in der Applikation von 1mg/100g Körpergewicht mehr im Vergleich zu Homburg 53 ausdrückte.

Oxyäthyltheophyllin kam nur in einer Dosierung von 1mg (bez. auf Theophyllin)/100g Körpergewicht zur Anwendung und wird somit nur mit den entsprechend dosierten Homburg-55-Versuchen verglichen. Danach wurde von den mit dem Versuchspräparat Homburg 55 versehenen Tieren nach 1 1/4 Std. Versuchsdauer durchschnittlich 19,13% und nach 4 Std. 22,55% der Fütterungsmenge mehr Harn ausgeschieden als von den entsprechenden OT-Tieren. Da Oxyäthyltheophyllin ein bekanntlich gut wirkendes Diuretikum ist, kann gesagt werden, daß das Präparat Homburg 55 in der Dosierung von 1,8mg/100g Körpergewicht hinsichtlich seiner diuretischen Wirkung dem Oxyäthyltheophyllin weit überlegen ist.

D. Zusammenfassung.

Es wurden vergleichende Untersuchungen über die Diuresewirkung der Versuchspräparate Homburg 53 und Homburg 55 mit Benzedrinsulfat und Homburg 55 mit Oxyäthyltheophyllin im Tierversuch an Meerschweinchen durchgeführt.

Diese Untersuchungen ergaben, daß

- 1) Homburg 53 ein wenig wirkendes,
- 2) Homburg 55 ein gut wirkendes Diuretikum ist.

II. Teil: SEDATIVE UND STIMULIERENDE WIRKUNG.

A. Einführung und Aufgabestellung.

Bei den diuretischen Untersuchungen mit den Versuchspräparaten Homburg 55 und Homburg 53 wurden als Nebenwirkungen erregende Eigenschaften beobachtet, die sich bei den genannten Präparaten recht unterschiedlich verhielten. So war es von Interesse zu prüfen, wie sich die erregende Wirkung von Benzedrin und Theophyllin in der Verbindung von Theophyllin mit Benzedrin und Theophyllin mit Cholin verhält.

Veröffentlichungen über die nervöse Wirkung von Benzedrin und Cholin sind bereits im I. Teil unter "Einführung und Aufgabestellung" auf S.2 u.3 berücksichtigt.

Über die Wirkung von Theophyllin auf das Nervensystem sagt O e l k e r s (4), daß bei Mäusen eine zentral erregende Wirkung von Theophyllin nicht besonders gut zu beobachten sei. Die Beruhigung von mit Theophyllin behandelten Tieren setzt im Zitterkäfig nach der anfänglichen Unruhe nicht wie bei normalen Tieren nach etwa einer halben Stunde ein, sondern ist um ein bis zwei Stunden verschoben. Die Intensität der Erregung wird dabei aber nicht grösser beobachtet als bei normalen Mäusen. Dafür soll Theophyllin nach dem gleichen Autor eine ausgesprochene Weckwirkung besitzen.

Bei Versuchen über die zentralerregende Wirkung von Theophyllin am Menschen findet L i n k e (18), daß Theophyllingaben bei verschiedenen Testen eine deutliche Erhöhung der geistigen Leistungsfähigkeit bewirken. Bei geistig-manueller und manueller Arbeit wird eine Leistungssteigerung nicht festgestellt. Durch Erregbarkeitssteigerung der Krampfzentren führt die zentral-erregende Wirkung von Theophyllin gelegentlich auch zu epileptiformen Krämpfen (1).

Die Aufgabe der folgenden Versuche war es, die erregende Wirkung auf das Nervensystem von Theophyllin-Benzedrin und Theophyllin-Cholin im Vergleich zu Benzedrinsulfat zu klären zu versuchen.

B. Durchführung der Versuche.

I. Versuchsanordnung.

Die Untersuchungen über die sedative und stimulierende Wirkung fanden in der Zeit vom 12. Juni bis 6. August und vom 25. September bis 30. Oktober 1952 statt.

Als Versuchstiere wurden 8 weibliche Mäuse mit einem Durchschnittsgewicht von 20g verwendet. Nur jüngere und gesunde Tiere kamen dafür in Betracht. Als Futter dienten guter Hafer und Wasser. Nach jedem Versuch erhielten die Tiere eine Erholungszeit von mindestens einer Woche. Im Laufe der Versuchsreihe starben während der Erholungszeit drei Tiere aus nicht geklärten Gründen. Die ausgefallenen Tiere wurden durch neue ersetzt.

Durchgeführt wurden die Versuche nach der Methode von F o r s t (19). Hierbei wird durch Registrierung der Motilität frei beweglicher Mäuse eine beruhigende oder erregende Wirkung festgestellt. Benutzt wurde die Apparatur, wie sie S c h o l z (20) im wesentlichen folgend beschreibt: Der sogenannte "Kippteller" besteht aus einem zylindrischen Glasbehälter mit einem Durchmesser von etwa 20 cm, dessen Öffnung mit einer gut elastischen Gummifolie überspannt ist. Auf der Folie befindet sich der metallene Lauf-teller von der Form einer Halbkugel. An der Unterseite der Halbkugel ist im Mittelpunkt eine Nadel senkrecht angebracht, die durch eine Öffnung im Zentrum der Gummifolie in den Glasbehälter hineinragt. Am Boden des Glases befindet sich eine Messingplatte mit einem auf ihr frei beweglichen Ring, der auf drei Füßen ruht. Die Nadelspitze wird von dem Ring mit einem Spielraum geführt, der dem inneren Durchmesser des Ringes entspricht. Dabei erreicht die Nadel nicht die Messingplatte. Eine in dem Lauf-teller befindliche Maus bringt durch ihre Bewegungen den Teller zum Schwanken und damit die Nadel zu pendelartigen Ausschlägen in unendlich viel möglichen Ebenen. Da Lauf-teller wie Messingplatte je mit einem Pol einer Stromquelle verbunden sind, kommt es bei Berührungen der Nadel mit dem Ring zu Kontaktschlüssen, die einen in den Stromkreis geschalteten Arbeitssammler in Tätigkeit setzen.

Der verwendete Arbeitssammler entspricht den Beschreibungen von F o r s t (19), dessen Angaben im wesentlichen hier wiedergegeben werden: Auf einem mit 100 Zähnen versehenen Sperr-Rad befindet sich eine herzförmige Führungsrinne. Ein Relaisystem rückt mit einer Sperrvorrichtung bei jedem Stromstoß dieses Sperr-Rad um einen Zahn weiter. Mittels einer in der Führungs-

rinne gleitenden Halterung wird beim Drehen des Sperr-Rades ein Schreibhebel auf- und abwärts bewegt, so daß jede auf- oder absteigende Linie, die vom Schreibhebel am Kymographion gesetzt wird, 50 Stromschlüsse darstellt.

Die Zahl der Auf- und Abstiege der Rußkurve während der Dauer eines Versuches ist von den stattgefundenen Kontaktschlüssen und damit von der Intensität der Lauftätigkeit des Versuchstieres abhängig. Auch die Art der Verteilung der Schreibhebelstriche gibt ein Bild von den Laufbewegungen während der einzelnen Zeitabschnitte wieder. Vergleicht man die Zahl und die Verteilung der Auf- und Abstriche auf der Rußkurve bei den Versuchen medikamentell und nicht medikamentell behandelter Tiere, so lassen sich die Wirkungen der einzelnen Präparate erkennen und quantitativ ausdrücken.

Die Dauer der Versuche wurde auf acht Stunden festgesetzt, um sedative und stimulierende Wirkungen auch von längerer Zeit erfassen zu können. Zu jedem Versuch konnte nur ein Tier herangezogen werden, da nur eine Apparatur zur Verfügung stand. Bis unmittelbar vor einem Versuch wurde das Tier in seiner gewohnten Umgebung belassen und dabei ohne Nahrungsentzug gehalten, um es möglichst unbeeinflusst durch neue Eindrücke in den Versuch eintreten zu lassen. Nachdem die Maus gewogen worden war, brachte man sie in den Laufteller und gab ihr eine Stunde Zeit, um sich an die neue Umgebung gewöhnen zu können. Die Tabellen zeigen an, daß in jedem Falle die Durchschnittswerte der zweiten halben Stunde gegenüber der ersten halben Stunde wesentlich tiefer lagen. Nach Ablauf einer Stunde wurde der Maus - mit Ausnahme der Kontrollversuche - das Präparat subcutan in der dorsalen Rückengegend injiziert. Dabei wurden alle Präparate in physiologischer Kochsalzlösung in einer solchen Konzentration verabreicht, daß die injizierte Menge nie mehr als 1 ccm Flüssigkeit ausmachte.

Während des Versuches wurde der Laufteller von außen mit einer Glühlampe angewärmt, um die Ableitung der Körperwärme der Maus durch das gut leitende Metall des Lauftellers einzudämmen, ohne das Tier durch eine zusätzliche Lichtwirkung zu beeinflussen.

Untersucht wurden die Präparate Homburg 55 und Homburg 53 im Vergleich zu Benzedrinsulfat in einer niedrigeren und einer höheren Dosierung. Homburg 55 und Homburg 53 wurden in der Dosierung von 10 u. 15 Gamma/g Körpergewicht angewandt, während Benzedrinsulfat in der Dosierung von 5 und 7,5 Gamma/g Körpergewicht injiziert wurde.

Mit jedem Präparat wurden in jeder Dosierung 5 Versuche durchgeführt, deren Mittelwerte den Ausgang zur Versuchsbewertung bilden. Die einzelnen Versuche

waren so angeordnet, daß die Präparate abwechselnd geprüft wurden. Ebenso wechselte man bei den einzelnen Präparaten die niedrigeren und höheren Dosierungen miteinander ab. Auf diese Weise sollten klimatische Einflüsse - besonders die Temperaturunterschiede - möglichst ausgeglichen werden. Im Verlaufe der gesamten Versuchszeit konnten aber nie beobachtet werden, daß tatsächlich klimatische Einflüsse die Versuchsergebnisse merklich beeinflusst hätten.

Außer den Versuchen mit den genannten Präparaten wurden in bestimmten Abständen auch Kontrollversuche durchgeführt, deren Mittelwerte - ebenfalls aus 5 Versuchen gebildet - zum Vergleich der ersteren herangezogen wurden.

II. Auswertung der Versuche.

Mit Berücksichtigung der verhältnismäßig langen Versuchsdauer von 8 Stunden wird die Lauftätigkeit anstatt viertelstündlich halbstündlich ausgezählt. Eine Auszählung in größeren Zeitabständen erscheint im Interesse einer möglichst genauen Wiedergabe der Versuchsergebnisse nicht ratsam. Für die Zählung gilt als Einheit ein Auf- oder Abstieg des Schreibhebels auf der Rußkurve, der jeweils 50 Kontaktschlüsse des Kipptellers darstellt. Aus der Summe der einzelnen Halbstundenwerte von 5 Versuchen wird der Durchschnittswert berechnet.

So erhält man 16 "Durchschnittshalbstundenwerte". Durch Bildung des arithmetischen Mittels der Summe zweier aufeinanderfolgender Durchschnittswerte findet man 15 Mittelwerte (1. u. 2., 2. u. 3. 15. u. 16. Durchschnittshalbstundenwert). Das Verhältnis dieser Mittelwerte drückt man in Prozenten aus, mit der Maßgabe, daß der Anfangsmittelwert = 100 gesetzt wird.

In den nachstehenden Tabellen und graphischen Darstellungen sind die Versuchsergebnisse zusammengestellt.

Zur Erläuterung der Tabellen sei Folgendes bemerkt:

A = halbe Stunden in Ordnungszahlen

B = Durchschnittshalbstundenwerte der Kontaktschlüsse von 5 Versuchen in Einheiten ausgedrückt (1 Einheit = 50 Kontaktschlüsse)

C = Summe zweier folgender Durchschnittshalbstundenwerte

D = arithmetisches Mittel dieser Summe = Mittelwert

E = Mittelwerte in Prozenten, bezogen auf den Anfangsmittelwert als 100%.

Kontrollversuche

A	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
B	44,2	41,6	17,4	14,2	12,4	7,6	10,0	8,2	5,0
C	85,8	59,0	31,6	26,6	20,0	17,6	18,2	13,2	10,0
D	42,9	29,5	15,8	13,3	10,0	8,8	9,1	6,6	5,0
E %	100,0	68,7	36,8	31,0	23,3	20,5	21,2	15,4	10,0

Versuche mit Homburg 53: 10 Gamma/g Kpgw. Zeichnung 22 u. 24

A	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
B	32,75	21,8	17,4	11,6	11,8	20,0	8,0	3,6	8,2
C	54,55	39,2	29,0	23,4	31,8	28,0	11,6	11,8	20,0
D	27,27	19,6	14,5	11,7	15,9	14,0	5,8	5,9	10,0
E %	100,0	71,9	53,2	42,9	58,25	51,4	21,22	21,62	40,0

10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
8,8	21,8	15,6	11,2	18,0	27,75	1,66
30,6	37,4	26,8	29,2	45,75	29,41	
15,3	18,7	13,4	14,6	22,88	14,7	
35,7	43,6	31,2	34,1	53,5	34,3	

10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
18,6	17,0	18,8	12,6	11,25	33,67	3,0
35,6	35,8	31,4	23,85	44,92	36,67	
17,8	17,9	15,7	11,92	22,46	18,33	
65,3	65,6	57,5	43,7	82,3	67,25	

Versuche mit Homburg 55: 10 Gamma/g Kpgw. Zeichnung 22 u. 24.

A	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	
B.	50,6	16,2	37,4	42,2	53,0	55,0	46,8	29,0	
C	66,8	53,6	79,6	95,2	108,0	101,8	75,8	46,6	
D	33,4	26,8	39,8	47,6	54,0	50,9	37,9	23,3	
E %	100,0	80,2	119,0	142,5	161,6	152,2	113,4	69,8	

Benzodrinsulfat-Versuche: 5 Gamma/g Kpgw. Zeichnung 22 u. 24.

A	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	
B	35,8	15,2	52,8	82,6	92,4	108,0	89,0	54,8	
C	51,0	68,0	135,4	175,0	200,4	197,0	143,8	77,2	
D	25,5	34,0	67,7	87,5	100,2	98,5	71,9	38,6	
E %	100,0	133,0	265,0	343,0	392,0	386,0	282,0	151,3	

	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
6	25,8	20,6	24,0	8,5	8,0	12,6	9,0
43,4	46,4	44,6	32,5	16,5	20,6	21,6	
21,7	23,2	22,3	16,25	8,25	13,5	10,8	
65,0	69,4	66,8	48,7	24,7	30,8	32,3	

	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
4	18,2	7,6	19,4	14,2	5,0	4,6	22,0
40,6	25,8	27,0	33,6	19,2	9,6	26,6	
20,3	12,9	13,5	16,8	9,6	4,8	13,3	
79,6	50,6	52,95	65,9	37,6	18,8	52,2	

Versuche mit Homburg 53: 15 Gamma/g Kpgw. Zeichnung 23 u. 25

A	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
B	57,6	32,0	25,2	13,0	6,0	3,2	1,0	6,2	3,6
C	89,6	57,2	38,2	19,0	9,2	4,2	7,2	9,8	1
D	44,8	28,6	19,1	9,5	4,6	2,1	3,6	4,9	!
E %	100,0	63,8	42,6	21,2	10,25	4,69	8,03	10,93	12

Versuche mit Homburg 55: 15 Gamma/g Kpgw. Zeichnung 23 u. 25

A	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
B	45,75	14,8	40,8	85,4	79,8	77,0	55,0	35,4	37,4
C	60,55	33,6	106,2	145,2	156,8	132,0	90,4	72,8	7
D	30,27	27,8	53,1	72,6	78,4	66,0	45,2	36,4	3
E %	100,0	91,8	175,3	239,5	259,0	218,0	149,3	120,2	11

Versuche mit Benzedrinsulfat: 7,5 Gamma/g Kpgw. Zeichnung 23 u. 25

A	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
B	36,2	18,8	48,0	95,8	115,2	89,2	81,0	74,6	44,4
C	55,0	66,8	143,8	211,0	204,4	170,2	155,6	119,0	
D	27,5	33,4	71,9	105,5	102,2	85,1	77,8	59,5	
E %	100,0	121,4	261,0	383,63	371,63	309,4	282,5	216,0	1

10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
7,8	10,6	12,8	19,4	13,6	9,5	9,3
4	18,4	23,4	32,2	33,0	23,1	18,8
7	9,2	11,7	16,1	16,5	11,5	9,4
7	20,5	26,1	35,95	36,8	25,65	21,0

10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
32,6	35,4	25,8	13,4	17,8	3,4	11,0
0	68,0	61,2	39,2	31,2	21,2	14,4
0	34,0	30,6	19,6	15,6	10,6	7,2
6	112,2	101,1	64,7	51,5	35,0	23,8

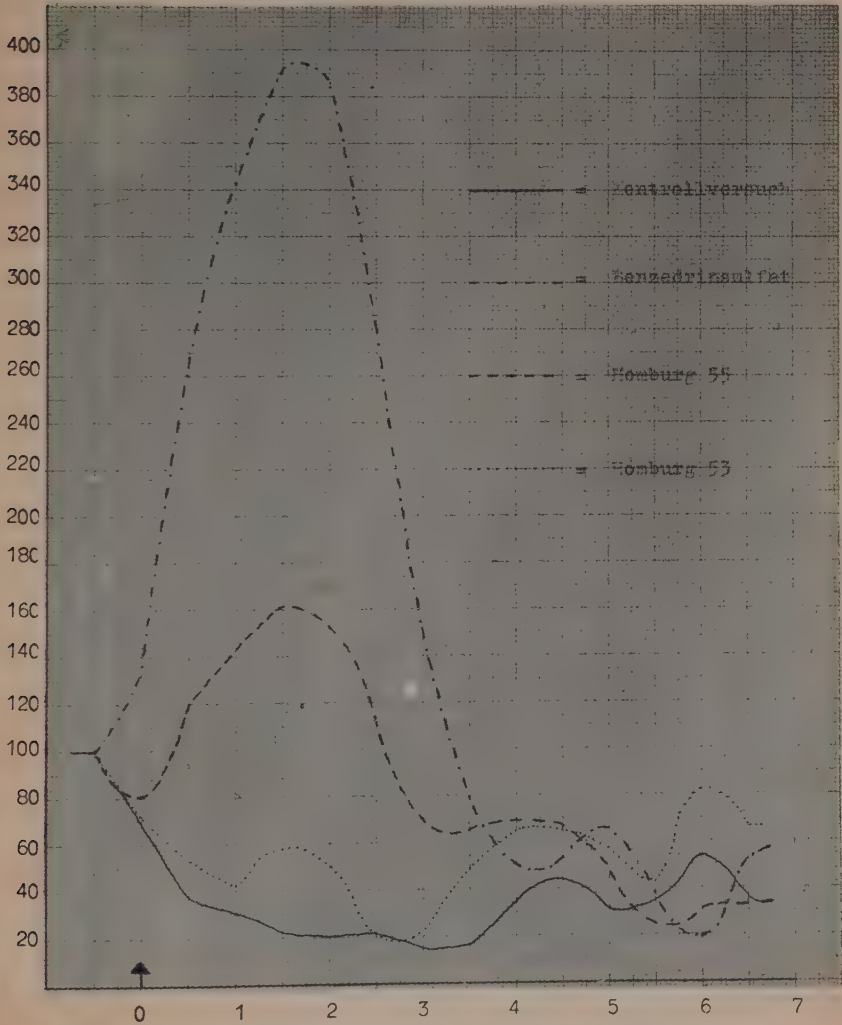
10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
18,6	12,0	3,8	3,6	8,2	4,0	7,75
3,0	30,6	15,8	7,4	11,8	12,2	11,75
1,5	15,3	7,9	3,7	5,9	6,1	5,87
4,5	55,6	287,0	13,45	21,44	22,2	21,3

Zeichnung 22: Mittelwerte der Durchschnittshalbstundenwerte von 5 Tieren
in Prozenten, wobei Anfangsmittelwert = 100

(Reihe E der Tabellen)

Homburg 55: 10 μ g/g

Homburg 53: 10 μ g/g



Stunden nach "Versuchsbeginn" - nach Applikation

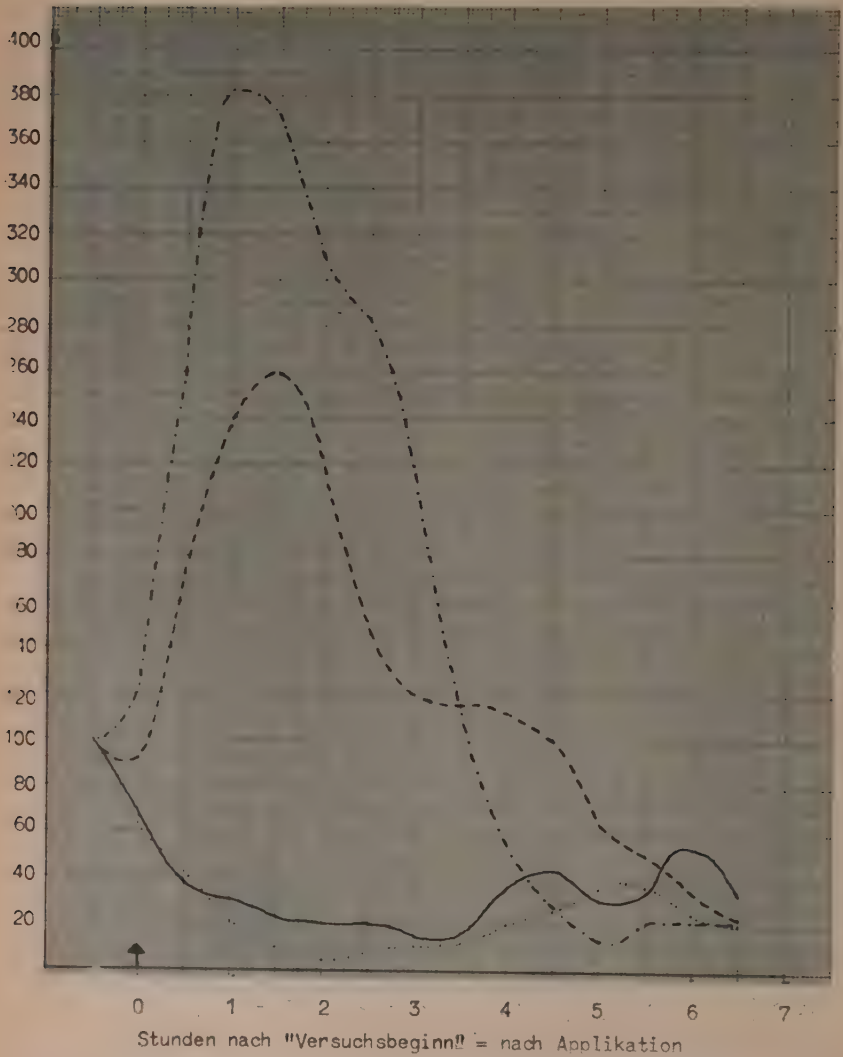
Zeichnung 23: Mittelwerte der Durchschnittshalbstundenwerte von 5 Tieren
in Prozenten, wobei Anfangsmittelwert = 100

(Reihe E der Tabellen)

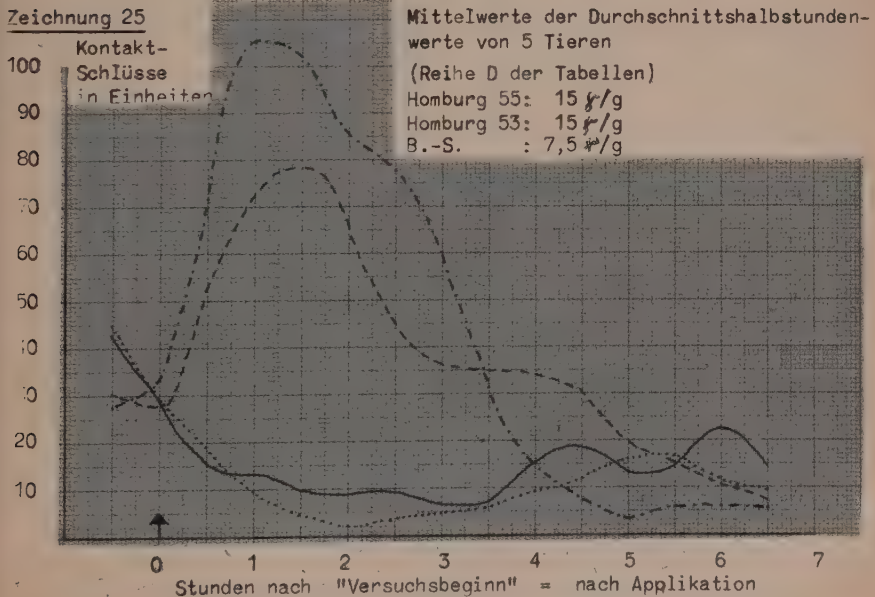
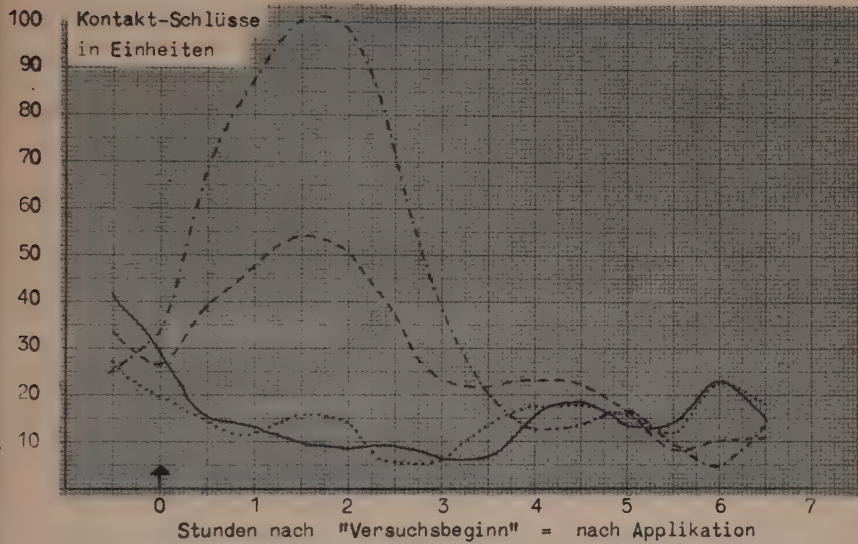
Homburg 55: 15g/g

Homburg 53: 15g

B.-S. : 7.5g



Zeichnung 24 Mittelwerte der Durchschnittshalbstundenwerte von 5 Tieren
(Reihe D der Tabellen)
Homburg 55: 10 γ /g
Homburg 53: 10 δ /g
R.-S. : 5 δ /g



In Zeichnung 22 und 23 sind die Mittelwerte der Durchschnittshalbstundenwerte in Prozenten graphisch dargestellt, so wie sie in den Tabellen in der Reihe E angegeben werden. Dabei sind die Ergebnisse der Versuche mit Homburg 53 und Homburg 55 in der Dosierung 10 γ /lg Körpergewicht, Benzadrinsulfat 5 γ /g Körpergewicht und der Kontrollversuch in Zeichnung 22 wiedergegeben. Zeichnung 23 enthält dagegen die Ergebnisse der Versuche mit Homburg 53 und Homburg 55 in der Dosierung 15 γ /g Körpergewicht und Benzadrinsulfat in der Dosierung von 7,5 γ /g Körpergewicht und wiederum die Ergebnisse der Kontrollversuche.

Die graphischen Darstellungen der Zeichnung 22 und 23 stützen sich auf die Mittelwerte in Prozentzahlen, wobei der Anfangsmittelwert = 100 gesetzt ist. Da dieser Anfangsmittelwert bei den hier beschriebenen Versuchen noch außerhalb einer medikamentellen Beeinflussung steht und bei den einzelnen Versuchen doch beachtlichen Schwankungen unterliegt, zieht diese Methode der graphischen Darstellung eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse nach sich, wenn man die prozentuelle Berechnung auf eben diese Anfangsmittelwerte ausrichtet. Da man aber andererseits die Anfangsmittelwerte nicht vernachlässigen kann, weil sie Aufschluss über die Bewegungsverhältnisse vor dem Einsetzen der medikamentellen Wirkung geben, erschien es angebracht, die Mittelwerte, wie sie die Reihe D der Tabellen angibt, auch noch direkt graphisch darzustellen. Zeichnung 24 gibt die Kontrollversuche und die Versuche mit Homburg 53, Homburg 55 und Benzadrinsulfat in der niedrigeren, Zeichnung 25 die Versuche mit den gleichen Präparaten in der höheren Dosierung wieder.

C. Besprechung der Ergebnisse.

Wenn im Folgenden von "Versuchszeit" gesprochen wird, so ist damit stets die Zeit von der Applikation der Versuchspräparate an gerechnet.

Der Ausdruck "Prozent" bedeutet: Mittelwert in Prozenten, bezogen auf den Anfangsmittelwert als 100.

I. Benzadrinsulfat.

In der Zeichnung 22 fällt zunächst die steil ausschlagende Kurve des Benzadrinsulfats bei der Dosierung von 5 γ /g Körpergewicht auf. Schon während der 1. Stunde nach Verabreichung des Medikamentes erhöhte sich der Mittelwert von 133% zur Zeit des Versuchsbeginns um 210% auf 343%. Nach 2 Stunden Versuchszeit berechnete man 386%. Mit 151,3% nach der 3. Stunde wurde der Mittelwert

des Versuchsbeginns etwa wieder erreicht. Der weitere Verlauf der Kurve zeigt aber, daß etwa noch 35 Minuten länger eine gewisse Erregung anhielt, denn erst nach dieser Zeit ordnet sich die Benzodrinulfat-Kurve in das gemeinsame Niveau der anderen Versuche ein.

Daraus folgt, daß Benzodrinulfat in der Dosierung von $5\frac{1}{2}$ g Körpergewicht für die Dauer von 3 Stunden eine stark erregende Wirkung, für eine weitere halbe Stunde eine gute stimulierende Eigenschaft gezeigt hat. Der Höhepunkt der Wirksamkeit lag in der 4. halben Stunde.

Bei der höheren Dosierung von $7,5\frac{1}{2}$ g Körpergewicht zeigt Benzodrinulfat keine wesentlich veränderte Wirkung, wenn man davon absieht, daß der Höhepunkt in die 3. halbe Stunde vorverlegt wurde. Der Anstieg der Erregung war hier noch schneller, denn während der 1. Versuchsstunde wuchs der Mittelwert von 121,4 % um 262,2 % auf 383,6 %. Im Verlaufe der 2. Stunde fiel die Erregung schon wieder auf 309,4 % ab, erreichte aber erst nach $3\frac{1}{2}$ Stunden Versuchszeit die Höhe des Versuchsbeginns und nach 4 Stunden die der übrigen Versuche.

Die Untersuchung mit Benzodrinulfat in der Dosierung $7,5\frac{1}{2}$ g Körpergewicht zeigte hier also $3\frac{1}{2}$ Stunden eine starke, eine halbe Stunde länger eine gute erregende Wirkung.

Die schnelle Abschwächung der Erregung beim Versuch mit $7,5\frac{1}{2}$ g Körpergewicht in der 2. Versuchsstunde läßt sich vielleicht mit einer gewissen körperlichen Erschöpfung der Versuchstiere erklären. Ein Hinweis darauf wäre auch das starke Absinken der Mittelwerte gerade bei diesem Versuch während der letzten 2 Stunden der Versuchszeit, wie es in der Zeichnung 25 deutlich zu erkennen ist. Toxische Einflüsse können ausgeschlossen werden, da die Dosis let. min. nach Heubner und Stuhlmann (21) ein Mehrfaches der hier angewandten Dosierungen beträgt.

Im ganzen betrachtet kann gesagt werden, daß in der Dosierung von $5\frac{1}{2}$ g Körpergewicht etwa der gleiche Effekt erzielt wird wie bei der Verabreichung von $7,5\frac{1}{2}$ g Körpergewicht, zumal bei beiden Dosierungen die Wirkung auf das Nervensystem schon innerhalb der 1. Viertelstunde einsetzt. Zeichnung 24 und 25 lassen das erkennen.

II. Homburg 55.

In den Zeichnungen 22 bis 25 fällt eine stimulierende Wirkung des Präparates Homburg 55 sowohl in der 15- als auch in der 10 μ -Dosierung auf.

Bei den Versuchen mit der Injektion von 10 μ /g Körpergewicht erhöhten sich die Mittelwerte im Verlaufe der ersten Versuchsstunde von 80,2% um 62,3% auf 142,5%. Nach der 2. Stunde konnten 152,2, nach der 3. Stunde 69,8 und nach der 4. Stunde 69,4% festgestellt werden.

Aus diesen Angaben geht hervor, daß Homburg 55 in der Dosierung von 10 μ /g Körpergewicht etwa 3 Stunden lang eine gute erregende Wirkung mit einem Höhepunkt zwischen der 3. und 4. halben Stunde zeigte. Aber auch während der folgenden 2 Stunden herrschte bei den Versuchstieren noch eine gewisse Unruhe, wie es die Zeichnung 24 deutlich wiedergibt.

Verabreichte man den Tieren 15 μ /g Körpergewicht, so vermehrte sich der Mittelwert von 91,8% zur Zeit des Versuchsbeginns in der 1. Stunde der Versuchszeit um 147,7% auf 239,5% - also um 85,4% mehr als bei der Dosierung von 10 μ /g Körpergewicht. Nach 2 Stunden wurden 218, nach 3 Stunden 120,2, nach 4 Stunden 112,2% berechnet. Nach 4 1/2 Stunden sank mit 101,1% der Mittelwert etwa wieder auf die Höhe des Versuchsbeginns zurück.

Diese angeführten Werte weisen für das Präparat Homburg 55 in der Dosierung von 15 μ /g Körpergewicht eine 4 1/2 Stunden lange gut erregende Wirkung auf die Versuchstiere mit dem Höhepunkt zwischen der 3. und 4. halben Stunde aus. Erst nach einer weiteren halben Stunde kehrten die Tiere zur Norm zurück.

Gemeinsam hatten die Versuche mit Homburg 55 in den Dosierungen 10 μ und 15 μ /g Körpergewicht:

1. den Höhepunkt zwischen der 3. und 4. halben Stunde, und
2. die Rückkehr der Tiere zur Norm nach 5 Stunden.

Dagegen unterschied sich die höhere Dosierung durch eine gute erregende Wirkung von 4 1/2 Stunden Dauer mit der Größe des Höhepunktes von 259% im Gegensatz zur niedrigeren Dosierung von nur 3 Stunden Dauer mit der Spitze von 161,6%.

Die Frage, ob die Benzedrin- oder die Theophyllinkomponente für die relativ lang anhaltende Erregungswirkung des Präparates Homburg 55 bei 15 μ /g Körpergewicht verantwortlich zu machen ist, kann hier nicht entschieden werden. Vermutlich ist der Benzedrinanteil die Ursache dafür. Die bereits im Abschnitt "Einführung und Aufgabenstellung" auf Seite 59 wiedergegebene Beobachtung

Oelkers (4) . . . daß bei Theophyllingaben an Mäuse im Zitterkäfig-Versuch die Beruhigung der Tiere um nur 1 bis 2 Stunden hinausgeschoben wird, spricht dafür. Daß bei den eigenen Versuchen mit Benzedrinsulfat die erregende Wirkung nicht so lange anhält, könnte mit der bereits erwähnten sekundären Erschöpfung der Tiere erklärt werden, die eine mögliche längere stimulierende Wirkung vielleicht gar nicht erkennen läßt.

III. Homburg 53.

Die Ergebnisse der Versuche mit Homburg 53 sind recht ähnlich denen der Kontrollversuche.

In der Dosierung von 10γ /g Körpergewicht fiel der Mittelwert in der 1. Versuchsstunde von anfänglich 71,9% um 29% auf 49,9%. Nach 2 Stunden Versuchsdauer ließen sich 51,4%, nach 3 Stunden 21,6% und nach 4 Stunden 65,3% berechnen.

Die Versuche mit der Dosierung von 15γ /g Körpergewicht fielen nicht wesentlich anders aus. Der Mittelwert zur Zeit des Versuchsbeginns von 63,8% sank nach der 1. Stunde um 42,6% auf 21,2% und nach der 2. Stunde sogar auf 4,7%. Nach der 3. Stunde wurden wieder 10,9% und nach der 4. Stunde 20,5% registriert. Aus diesen Zahlenangaben ist keine wesentliche erregende Wirkung des Präparates Homburg 53 sowohl bei der Verabreichung von 10γ als auch von 15γ /g Körpergewicht zu erkennen. Vergleicht man jedoch die Mittelwerte dieser Homburg 53-Versuche mit denen der Kontrollversuche genauer, so stellt sich heraus, daß Homburg 53 nach der Injektion von 10γ /g Körpergewicht bei den Versuchstieren etwa im Verlauf der 2. Versuchsstunde eine geringe Erregung hervorrief, während das gleiche Präparat nach der Verabreichung von 15γ /g Körpergewicht eine schwache sedative Wirkung zeigte. Die sedative Eigenschaft bei der höheren Dosierung von Homburg 53 wird in den Zeichnungen 23 und 25 wiedergegeben, während sich die geringe Erregung bei der niedrigeren Dosierung in den Zeichnungen 22 und 24 widerspiegelt.

D. Zusammenfassung.

Es wurden vergleichende Untersuchungen über die sedative und stimulierende Wirkung der Präparate Homburg 53, Homburg 55 und Benzedrinsulfat im Zitterkäfig-Versuch an Mäusen durchgeführt.

Homburg 53 und Homburg 55 wurden in den Dosierungen von 10 und 15 γ /g, Benzedrinsulfat in den Dosierungen von 5 und 7,5 γ /g Körpergewicht verabreicht.

Die nachfolgenden Übersichten enthalten eine kurze Zusammenstellung der wichtigsten Versuchsergebnisse in Prozenten der Mittelwerte, wie sie in den Tabellen in der Reihe E jeweils angeführt wurden.

An die Prozentzahlen der Mittelwerte schließen sich Angaben über die zeitliche Lage des höchsten Wirkungspunktes an.

Schließlich wird noch summarisch der stimulierende oder sedative Effekt der Versuchspräparate bei den verschiedenen Dosierungen in Prozentzahlen wiedergegeben. Dieser summarische Wert läßt sich errechnen, indem man aus den in der Übersicht angeführten Prozentzahlen jeweils das arithmetische Mittel bildet, und diesen neuen Mittelwert in Prozenten, bezogen auf den Mittelwert der Kontrollversuche = 100, ausdrückt.

Übersicht.

Zeit	Kontrolle	Hbg 53 10 γ /g	Hbg 55 10 γ /g	B.-S. 5 γ /g
Applikation	68,7%	71,9%	80,2%	133%
1 Std.n.Beginn	31,0%	42,9%	142,5%	343%
2 Std.n. "	20,5%	51,4%	152,2%	386%
3 Std.n. "	15,4%	21,6%	69,8%	151,3%
4 Std.n. "	35,7%	65,3%	69,4%	50,6%
Zeit des Höhepunktes	-	4. halbe Stunde	zwisch. 3. u. 4. halb. Stunde	4. halbe Stunde
Summarische Beurteilung	100%	148%	301%	624%

Zeit	Kontrolle	Hbg 53 15γ/g	Hbg 55 15γ/g	B.-S. 7,5γ/g
Applikation	68,7%	63,8%	91,8%	121,4%
1 Std.n.Beginn	31,0%	21,2%	239,5%	383,6%
2 Std.n. "	20,5%	4,7%	218,0%	309,4%
3 Std.n. "	15,4%	10,9%	120,2%	216,0%
4 Std.n. "	35,7%	20,5%	112,2%	55,6%
Zeit des Höhe- punktes	-	zw.4.u.5. halb.St.	zw.3.u.4. halb.St.	3.halb. Stunde
Summarische Beurteilung	100%	70,7%	457%	635%

Daraus geht hervor, daß Benzedrinsulfat bei der Verabreichung von 5γ /g Körpergewicht 3 Stunden, bei 7,5γ /g Kpgw. 3½ Stunden lang eine starke Erregung verursachte.

Das Versuchspräparat Homburg 55 zeigte in der Dosierung von 10 /g Kpgw. 3 Stunden lang und in der Dosierung von 15γ /g Kpgw. 4½ Stunden lang eine gute stimulierende Wirkung.

Homburg 53 übte in der Dosierung von 10γ /g Kpgw. auf die Versuchstiere eine geringe Erregung aus. Bei der Verabreichung von 15γ /g Kpgw. zeigte es einen schwachen sedativen Effekt.

III. Teil: TOXISCHE WIRKUNG.

A. Untersuchung nach Literaturangaben und Aufgabestellung.

Um die Toxizität der Versuchspräparate zu bestimmen, wurden neben den Diureseversuchen und den Untersuchungen auf sedative und stimulierende Wirkung mit den Präparaten Homburg 53 und Homburg 55 auch Toxizitätsprüfungen durchgeführt.

Über die Toxizität der einzelnen Komponenten dieser Präparate sind in der Literatur eine Reihe von Angaben zu finden.

Nach K i e s s i g (23) beträgt die mittlere tödliche Dosierung von Benzedrinsulfat bei weißen Mäusen 300γ /g Kpgw. bei subcutaner Applikation. Weiter zitiert K i e s s i g das Ergebnis von Halpern, der bei den gleichen Verhältnissen die mittlere tödliche Dosis mit ca. 25γ /g Kpgw. s.c. bestimmte. Der erstere erwähnt, daß er Benzedrinsulfat verwendete, um die Wirkung von Benzedrin zu studieren.

H e u b n e r und S t u h l m a n n (21) fanden bei systematischen Toxizitätsprüfungen mit Benzedrinsulfat eine so große Streuung, daß ihnen die Anwendung der Formel zur Berechnung der mittleren tödlichen Dosis als unzumutbar erschien. Die minimale tödliche Dosis für Mäuse geben sie mit ca. 30γ /g Kpgw. s.c. an. In einer späteren Veröffentlichung (1945) bestätigen sie nochmals das unsystematische Bild der Toxizität, wie sie es bei Versuchen an jungen Ratten fanden. Weiterhin charakterisieren sie die Vergiftungssymptome bei Benzedrin mit Sträuben der Haare und mit Speichelfluß. Durch H a u s c h i l d (22) wird der Ablauf des Vergiftungsbildes durch Dauer, Intensität und eigenartige Erscheinungen wie Protrusio bulbi, Übererregbarkeit, Manetrieb, automatisierte Putzbewegungen und rhythmisch wiederkehrendes Nagen und Schnuppern gekennzeichnet.

Die mittlere tödliche Dosis von Theophyllin in den bekannten Theophyllinpräparaten (berechnet auf den Theophyllingehalt) bezeichnet O e l k e r s (4) für weiße Mäuse mit 0,14 bis 0,2 mg/g Kpgw. bei subcutaner Verabreichung. Die Dosis letalis maxima wird von ihm mit 0,19 bis 0,26 mg/g Kpgw. s.c. angegeben.

Folgende Vergiftungserscheinungen wurden von ihm beobachtet:

Die Tiere wurden unruhig und zeigten teilweise anfangs einen Bewegungsdrang. 20-30 Min. nach der Injektion begannen die Mäuse eine eigenartig aufgerichtete Stellung einzunehmen und sich dabei an die Käfigwand zu lehnen. Die Augen

wurden geschlossen gehalten. Später traten Lähmungserscheinungen auf. Der Tod erfolgte frühestens 45 Min. nach der Injektion nach einem plötzlich auftretenden wenige Sekunden dauernden tetanischen Krampfanfall. Teilweise gingen kurze epileptiforme Krämpfe voran oder die Tiere starben auch unbemerkt 1-2 Stunden nach der Injektion in einem Stadium starker Benommenheit. Häufig fiel eine Cyanose an Schwanz und Mund sowie an den Ohren der Tiere auf.

In Flury's (24) "Zusammenstellung der toxischen und letalen Dosen für die gebräuchlichsten Gifte und Versuchstiere" wird die Dosis letalis minima von Theophyllin in der Höhe von 7 mg pro Tier bei subcutaner Anwendung genannt. In mg/g umgerechnet ergäbe diese Zahl bei einem angenommenen durchschnittlichen Körpergewicht der Mäuse von 20 g : 0,35 mg/g.

Arai (11) fand als Dosis letalis maxima bei Cholin 0,7 mg/g Kpgw., wenn er es subcutan an Mäuse injizierte. Bei Gaben von 0,3 mg/g Kpgw. trat eine Atemverlangsamung ein; bei Erhöhung dieser Dosis bis zu 0,6 mg/g s.c. fand noch eine Erholung statt. Die Tiere starben nie später als 20 Min. nach der Injektion. Die Todesursache war immer Atemstillstand. Der Herzschlag konnte dabei noch 10-30 Min. länger beobachtet werden.

Die eigenen Untersuchungen hatten zur Aufgabe, die tödlichen Dosierungen der Präparate Homburg 55 und Homburg 53 zu bestimmen.

B. Durchführung der Versuche.

I. Versuchsanordnung.

Die Toxizitätsbestimmungen erfolgten in Reihenversuchen mit aufsteigenden Dosierungen in der Zeit vom 15. Oktober bis 4. November 1952, nachdem vom 30. Juli bis zum 6. August 1952 Vorversuche durchgeführt worden waren.

Als Versuchstiere dienten gesunde, junge weiße Mäuse beiderlei Geschlechts mit einem Durchschnittsgewicht von 21g.

Die Versuchspräparate löste man in physiologischer Kochsalzlösung auf, und zwar in einer solchen Konzentration, daß nie mehr als 1 ccm Flüssigkeit pro Tier injiziert wurde. Die Injektionen erfolgten subcutan in der Rückengegend. Alle Todesfälle, die innerhalb von 48 Stunden eintraten, wurden gewertet.

Homburg 55 wurde in 10 Versuchen an jeweils 4 Tieren geprüft, während 7 Versuche mit jeweils 5 Tieren bei Homburg 53 zum Ergebnis führten.

II. Auswertung der Versuche.

Die folgenden Tabellen geben die einzelnen Versuche in den entsprechenden Dosierungen wieder, und sie enthalten weiterhin die jeweils eingetretenen Todesfälle sowie die Überlebenden.

Homburg 55

γ /g	15	20	25	35	50	75	100	125	150	175
Tote	-	2	1	2	2	3	3	2	3	4
Überlebende	4	2	3	2	2	1	1	2	1	-

$$LD \quad 1 = 20,0 \gamma / g = 0,020 \text{ mg/g}$$

$$LD \quad 50 = 116,9 \gamma / g = 0,12 \text{ mg/g}$$

$$LD \quad 100 = 175,0 \gamma / g = 0,18 \text{ mg/g}$$

Homburg 53

mg/g	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4	2,65
Tote	-	1	2	3	2	3	5
Überlebende	5	4	3	2	3	2	-

LD 1 = 1,6 mg/g

LD 50 = 1,98 mg/g

LD 100 = 2,65 mg/g

Nach der Methode von K ä r b e r (25) berechnete man auf folgende Weise die mittlere tödliche Dosis: Die durchschnittliche Zahl der Todesfälle zweier aufeinander folgender Dosierungen wurde mit der Differenz dieser Dosierungswerte multipliziert. Die errechneten Produkte der Versuchsreihe wurden addiert und die erhaltene Summe durch die Anzahl der jeweils verwendeten Versuchstiere dividiert. Durch Addition der Anfangsdosierung zu diesem Wert erhält man die mittlere tödliche Dosis.

C. Besprechung der Ergebnisse.

Bei der Verbindung von Theophyllin mit Benzedrin sind die ursprünglichen Giftwirkungen der beiden Komponenten etwa erhalten geblieben; denn die Toxizität von Homburg 55 entspricht weitgehend derjenigen, die anteilmäßig den einzelnen Komponenten zukommen würde.

Dagegen stellte sich bei den Untersuchungen der Toxizität von der Theophyllin-Cholin-Verbindung eine weitgehende Entgiftung heraus. Die erwartete toxische Wirkung, die auf Grund der einzelnen Anteile des Präparates Homburg 53 auftreten müßte, bleibt um ein Mehrfaches zurück.

Bei dem Vergiftungsbild von Homburg 55 war besonders auffällig eine Schreckhaftigkeit und Gereiztheit, die sich zu heftigsten Erregungserscheinungen (Springen, Kämpfen, Beißen, Quietschen) steigerte. Dabei war auch Speichelfluss und Sträuben des Felles zu beobachten.

Bei höheren Dosierungen traten Speichelfluss mit gegenseitigem heftigem Be-

lecken in den Vordergrund. Dabei erschienen die Augen vorgepreßt. Gab man den Tieren mehr als 100 mg/g Kpgw. des Präparates, so konnten vorwiegend Lähmungserscheinungen - besonders an den Hinterfüßen - und klonische Krämpfe festgestellt werden. Nach Gaben von mehr als 150 mg/g Kpgw. überwog eine Benommenheit der Tiere, in der kurz vor dem Exitus letalis Cheyne - Stokes'scher Atemtypus auftrat. Der Tod trat frühestens 2 Std., gewöhnlich aber 3 bis 5 Std. nach der Applikation ein mit einigen Ausnahmen innerhalb von 48 Stunden. Die geschilderten Erscheinungen gleichen mehr dem Vergiftungsbild des Benzedrins als dem des Theophyllins.

Die Vergiftungserscheinungen, wie sie bei dem Präparat Homburg 53 beobachtet wurden, waren nicht so vielfältig wie die des Präparates Homburg 55. Die Tiere waren benommen und träge. Bei höheren Dosierungen setzte eine Atemverlangsamung ein, die in angestregtes Atmen überging. Der tödliche Ausgang wurde stets durch Atemstillstand verursacht. Frühestens kam es 3 Min., meistens aber 10 bis 20 Min. nach der Injektion zum Tode der Versuchstiere.

Bei Verabreichung von 2,2 mg/g Kpgw. und höheren Dosierungen traten immer klonische Krämpfe und Speichelfluss auf.

Das Vergiftungsbild von Homburg 53 wird demnach bei Dosierungen unter 2,2 mg/g Kpgw. offensichtlich vom Cholinanteil bestimmt, während sich bei höheren Dosierungen auch toxische Theophyllineigenschaften zeigen.

D. Zusammenfassung.

Mit den Präparaten Homburg 55 und Homburg 53 wurden Untersuchungen auf toxische Eigenschaften in Reihenversuchen an weißen Mäusen durchgeführt.

Dabei konnte von diesen Präparaten die mittlere tödliche Dosis bestimmt werden:

Homburg 55 : LD 50 = 0,12 mg/g Kpgw.

Homburg 53 : LD 50 = 1,98 mg/g "

Schl u s s w o r t

So wie die gute diuretische und erregende Wirkung von Homburg 55 seiner toxischen entspricht, so verhält sich auch die schwache Toxizität von Homburg 53 zu seiner geringen diuretischen und erregenden Wirkung.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Hildebrandt, F.: Leitfaden der Pharmakologie, München 1949
2. Möller: Pharmakologie, Basel 1947
3. Haas: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.201, S.589 (1943)
4. Oelkers: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.197, S.193 (1940)
5. Golly: Dissertation, Gießen, 1952
6. Hauschild: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.191, S.465 (1938)
7. Matthes u. Gross: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.203, S.216 (1943)
8. Reiser: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.195, S.603 (1940)
9. Kiessig u.
Orzechowski: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.197, S.391 (1940)
10. Goethgens,
zitiert durch Arai: Pflügers Archiv, 193, S. 387 (1922)
11. Arai: Pflügers Archiv, 193, S. 389 (1921)
12. Mezey u. Staub: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.182, S.200 (1936)
13. Kanda: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.190, S.417 (1938)
14. Went u. Lissak: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.182, S.509 (1936)
15. Matthes: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.203, S.198 (1943)
16. Burn u. Deleonardi: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.180, S.135 (1935)
17. Hesse: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.184, S.710 (1937)
18. Linke: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.202, S.481 (1943)
19. Forst: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.192, S.257 (1938)
20. Scholz: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.216, S.211 1./2.H.
(1952)
21. Heubner u. Stuhlmann: Archiv f.exp.Path.u.Pharm.202, S.594 (1943)

Herrn Professor Dr. Fritz Hildebrandt, Direktor des
Pharmakologischen Institutes der Medizinischen Akademie der
Justus Liebig-Hochschule zu Gießen, sage ich meinen aufrichtigen
Dank für die Anregung zu dieser Arbeit, seine freundliche Unter-
stützung und für die Überlassung des Materials.

Lebenslauf

Am 26.2.1926 wurde ich, Antonius Wels, als Sohn des Lehrers Theodor Wels und seiner Ehefrau Melanie geb. Torka in Kotten in der Oberlausitz geboren.

Von 1938 bis 1943 besuchte ich die Landständische Oberschule für Jungen in Bautzen. Im November 1943 wurde mir dort der Reifevermerk erteilt.

Nach Ableistung der Arbeitsdienstpflicht erhielt ich im Februar 1944 die Einberufung zur Luftwaffe, der ich bis zu meiner Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft im Jahre 1947 angehörte.

Am 18. Februar 1949 bestand ich am Liebig - Realgymnasium in Frankfurt am Main die Reifeprüfung, nachdem ich an dieser Anstalt von Juni 1948 bis Februar 1949 einen Reifelehrgang für Kriegsteilnehmer besucht hatte.

Im Sommersemester 1949 begann ich an der Justus Liebig-Hochschule in Gießen das Studium der Veterinärmedizin und legte dort nach dem 4. Semester die tierärztliche Vorprüfung ab. Nach weiteren 5 Semestern in Gießen bestand ich am 15. Februar 1954 die tierärztliche Prüfung.

Im Anschluß an die Praktikantenzeit bei dem Lehtierarzt Herrn Dr.H. Vossman in Lich/Oberhessen wurde mir die Approbation erteilt.

